Formulário Terapêutico Estadual

Medicamentos para a atenção primária

"Uma estratégia para ampliar o acesso e o uso racional de medicamentos no SUS"

REDE FARMÁCIA DE MINAS

Formulário Terapêutico Estadual

Medicamentos para a atenção primária

"Uma estratégia para ampliar o acesso e o uso racional de medicamentos no SUS"

VERSÃO OUTUBRO 2009

Belo Horizonte, MG – 2009

Este formulário foi produzido utilizando-se os textos e as monografias do Formulário Terapêutico Nacional, Ministério da Saúde, 2008. Exceto as monografias dos medicamentos: Levodopa+benserazida, Imipramina, Carvedilol, Losartan e Nifedipino produzidas por Yara Alvarenga Drumond.

A coleção institucional da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais pode ser acessada, na íntegra, no sítio eletrônico da SES/MG: http://www.saude.mg.gov.br

Tiragem: 1a edição – 2009 – 5.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS
Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais
Superintendência de Assistência Farmacêutica
Rua Sapucaí, 429 – 5º andar
30.150-050 – Belo Horizonte – Minas Gerais
Tel/fax (31) 3247 3924
E-mail: saf@saude.mg.gov.br

Ficha Catalográfica

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Formulário Terapêutico Estadual – Medicamentos para a Atenção Primária. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2009

Impresso no Brasil/Printed in Brazil

Governador do Estado de Minas Gerais
Aécio Neves da Cunha

Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais
Marcus Vinícius Caetano Pestana da Silva

Secretário Adjunto
Antônio Jorge de Souza Marques

Subsecretária de Inovação e Logística em Saúde
Jomara Alves da Silva

Subsecretaria de Políticas e Ações de Saúde
Helidéa de Oliveira Lima

Superintendência de Assistência Farmacêutica
Augusto Afonso Guerra Júnior

Premissa do Governo de Estado
Tornar Minas Gerais o melhor Estado para se viver.

Missão da SES/MG
Formular, regular e fomentar as políticas de saúde de Minas Gerais, de acordo com as necessidades da população, assegurando os princípios do SUS.

Visão da SES/MG
Ser instituição modelo de inovação da gestão da saúde pública no Brasil.

Missão da Superintendência de Assistência Farmacêutica
Formular, desenvolver e coordenar a política estadual de Assistência Farmacêutica, visando o acesso e o uso racional de medicamentos, de forma integrada com as demais ações de saúde, de acordo com os princípios do SUS e as necessidades da população.

Visão da Superintendência de Assistência Farmacêutica
Ser identificada pela confiabilidade e humanização na condução de ações efetivas e eficientes na gestão pública da Assistência Farmacêutica.

EQUIPE RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO
Superintendência de Assistência Farmacêutica

Augusto Afonso Guerra Júnior
Superintendente SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutico – Doutorando Saúde Pública UFMG

Luiz Antônio Marinho Pereira
Consultor SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutico – Mestre em Ciências Farmacêuticas – UFRGS

Grazielle Dias da Silva
Assessora SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutica – Mestre em Saúde Pública – UFMG

Daniel Resende Faleiros
Assessor SAF/SPAS/SES/MG
Bacharel em Direito – Especialista em Direito Sanitário

Verlanda Lima Bontempo
Gerente Medicamentos Básicos SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutica – Mestre Ciências Farmacêuticas – UFMG

Wenderson Walla Andrade
Gerente Medicamentos Estratégicos SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutico – MBA Gestão de Produção Farmacêutica – FGV

Renata Cristina Rezende Macedo
Gerente Medicamentos Alto Custo SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutica – Especialista em Saúde Pública – UFMG

Homero Cláudio Rocha Souza Filho
Coordenador – Rede Farmácia de Minas
Farmacêutico

Ana Luísa Caires de Souza
Assessora Técnica SAF/SPAS/SES/MG
Farmacêutica – Responsável pela compilação

COLABORADORES
Ana Alice Pandolfi de Abreu
Liziane Silva
Marina Amaral de Ávila Machado
Vinícius Oliveira M. Pereira
Yara Alvarenga Drumond

ESTAGIÁRIOS
Marina Morgado Garcia
Marina Gonçalves de Freitas
Mayara Chaves Faria
Renata Santos Carvalho

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

O acesso a Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde é garantido pela Lei Orgânica de Saúde n° 8.080, de 19 de setembro de 1990. No que tange a atenção primária, a Deliberação CIB-SUS/MG nº 487, de 19 de novembro de 2008, pactuou o elenco de medicamentos disponibilizados nos serviços públicos do Estado de Minas Gerais.

Neste contexto, a Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF) da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) apresenta o **Formulário Terapêutico do Estadual** (FTE), com o objetivo de subsidiar os profissionais prescritores e dispensadores com informações técnicas a respeito dos medicamentos para a atenção primária disponíveis no SUS em Minas Gerais.

O FTE contém as monografias para auxiliar a prescrição dos 135 medicamentos e insumos disponíveis para uso na atenção primária em saúde no Estado de Minas Gerais. Este formulário busca contribuir com a melhoria do acesso aos medicamentos no Estado, ao trazer informações que habilitem a prescrição e a dispensação racional desses recursos terapêuticos, essenciais à saúde pública, em consonância com o compromisso da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais em formular, desenvolver e coordenar a Política Estadual de Assistência Farmacêutica, de forma integrada com as demais ações de saúde, de acordo com os princípios do SUS e com as necessidades da população.

Antônio Jorge de Souza Marques
Secretário Adjunto de Saúde

Augusto Afonso Guerra Júnior
Superintendente de Assistência Farmacêutica

INTRODUÇÃO

Os medicamentos destinados à atenção primária à saúde são adquiridos pelo governo do estado com recurso tripartite – federal, estadual e municipal – e distribuídos aos 853 municípios do estado de Minas Gerais. A Gerência de Medicamentos Básicos (GMB) tem por finalidade coordenar a Política de Assistência Farmacêutica para a Atenção Primária à Saúde, realizar e planejar a programação, acompanhar e supervisionar, respectivamente, a aquisição e a distribuição dos medicamentos aos municípios

A descentralização de algumas ações da Assistência Farmacêutica (AF), com a definição de responsabilidades dos três níveis de governo, iniciou-se após a publicação da Política Nacional de Medicamentos. Entre essas ações, merece destaque a participação efetiva dos Estados e dos municípios na programação de alguns medicamentos a serem adquiridos e distribuídos de forma centralizada pelo MS, além da qualificação de recursos humanos envolvidos com a AF nos estados e municípios. Ocorreu também em 1999, por meio da Portaria n° 176, a descentralização de recursos financeiros para a aquisição de um elenco de medicamentos destinado à atenção básica, composto por 28 itens, chamado Incentivo à Assistência Farmacêutica. Sua adoção representou maior autonomia e responsabilidade para os municípios na gestão do medicamento.

O Ministério da Saúde (MS) considera como medicamentos básicos os produtos necessários às ações e aos procedimentos compreendidos na atenção básica de saúde. Na tentativa de minimizar a dispersão dos recursos destinados aos medicamentos para a atenção básica em diversos programas, foi publicada em 2005 a Portaria nº 2.084, regulamentando o elenco de medicamentos e valores mínimos per capita de investimento a ser realizado pelos três níveis de governo. De acordo com essa Portaria, a Assistência Farmacêutica Básica foi dividida em dois componentes, sendo um descentralizado e outro centralizado. O componente descentralizado é financiado pelas três esferas de governo. O elenco e os valores de contrapartida são pactuados por meio da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) conforme legislação vigente. A forma de pactuação entre o estado de Minas Gerais e os municípios para o componente descentralizado ocorreu de duas maneiras: totalmente centralizado no Estado (TCE) ou parcialmente descentralizado no município (PDM).

Pela forma de pactuação TCE, o estado se responsabiliza por realizar a aquisição dos medicamentos básicos e distribuí-los aos municípios, referente às contrapartidas das três esferas de governo. Pela forma PDM, o estado se responsabiliza pela aquisição de medicamentos básicos e realiza a sua distribuição, porém, somente da contrapartida estadual, cabendo aos municípios realizarem a aquisição dos medicamentos referente às contrapartidas federal e municipal. Nas duas formas de pactuação os municípios são os responsáveis por realizar a dispensação dos medicamentos e a aquisição complementar, se necessário, de medicamentos para a atenção primária à saúde, de acordo com o seu perfil epidemiológico.

Atualmente, o financiamento e as normas de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no estado de Minas Gerais estão pactuados pela Deliberação CIB-SUS/MG n° 487, de 19 de novembro de 2008, conforme Portaria GM/MS n° 3.237/2007. Os valores anteriormente definidos para os grupos de hipertensão e diabetes, asma e rinite e saúde mental pas-

sam a compor valor único de financiamento no componente básico. O elenco de medicamentos e insumos do componente básico em vigor é composto por 139 itens, incluindo os medicamentos e insumos do Programa Saúde da Mulher e do Programa de *Diabetes mellitus*. A seleção de medicamentos na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais será responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica do Estado.

Mais informações podem ser obtidas pelo endereço: http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/farmacia-de-minas-1/gmb/

O quadro abaixo apresenta a relação de medicamentos listados seguindo a ordem alfabética para a classificação do grupo farmacológico da ATC do programa Farmácia de Minas: Medicamentos para Atenção Primária à Saúde. As monografias constantes neste formulário consistem em um instrumento de apoio. Cabe aos profissionais prescritores e dispensadores a avaliação das informações aqui veiculadas e das situações clínicas dos pacientes, tendo em vista os avanços cotidianos da ciência ao publicar continuamente novos estudos e parâmetros terapêuticos. Caso sejam encontradas discrepâncias, essas deverão ser prontamente informadas à SES/MG que avaliará todas as sugestões recebidas para a revisão desse Formulário e eventualmente a publicação das correções/atualizações.

Denominação Genérica	Forma Farmacêutica	DDD (mg)	ATC
			Adrenérgicos para uso sistêmico
Salbutamol	Aerossol 100 mcg/dose	0,8	R03CC02
			Agentes antinematodais
Albendazol	Comprimido 200 mg	400	P02CA03
Albendazol	Comprimido mastigável 400 mg	400	P02CA04
Ivermectina	Comprimido 6 mg	12	P02CF01
Mebendazol	Comprimido 100 mg	200	P02CA01
Mebendazol	Suspensão oral 20 mg/mL	200	P02CA01
			Agentes dopaminérgicos
Levodopa+benserazida	Comprimido 100+25 mg	600	N04BA02
			Agentes que atuam sobre o músculo liso arteriolar
Hidralazina	Comprimido 25 mg	100	C02DB02
			Agentes poupadores de potássio
Espironolactona	Comprimido 25 mg	75	C03DA01
			Ansiolíticos
Diazepam	Comprimido 10 mg	10	N05BA01
Diazepam	Comprimido 5 mg	10	N05BA01
			Antagonistas da angiotensina II, simples
Losartan	Comprimido 25 mg	50	C09CA01
Losartan	Comprimido 50 mg	50	C09CA01
			Anti-histamínicos para uso sistêmico
Dexclorfeniramina	Comprimido 2 mg	6	R06AB02
Dexclorfeniramina	Solução oral 0,4% mg/mL	6	R06AB02
Loratadina	Comprimido 10 mg	10	R06AX13
Loratadina	Suspensão oral 1 mg/mL	10	R06AX13
			Anti-inflamatórios e antireumáticos, não esteróides
Ibuprofeno	Comprimido 200 mg	1200	M01AE01
Ibuprofeno	Comprimido 600 mg	1200	M01AE01
Ibuprofeno	Solução oral 20 mg/mL	1200	M01AE01
			Anti-infecciosos
Gentamicina	Colírio 5 mg/mL	–	S01AA11
			Antiarrítimicos, classe I e III
Amiodarona	Comprimido 200 mg	200	C01BD01

Denominação Genérica	Forma Farmacêutica	DDD (mg)	ATC
			Antiadrenérgicos de ação central
Metildopa	Comprimido 250 mg	1000	C02AB01
Metildopa	Comprimido 500 mg	1000	C02AB01
			Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas
Amoxicilina	Pó para suspensão oral 50 mg/mL	1000	J01CA04
Amoxicilina	Cápsula 500 mg	1000	J01CA04
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	Comprimido 500 mg+125 mg	1000	J01CR02
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	Suspensão oral 50 mg+12,5 mg/mL	1000	J01CR02
Benzilpenicilina Benzatina	Suspensão injetável 1.200.000 UI	3600 (4800000 UI)	J01CE08
Benzilpenicilina Procaína + Benzilpenicilina Potássica	Suspensão injetável 400.000 UI	300000 UI+100000 UI	J01CE30
			Antibacterianos quinolonas
Ciprofloxacino	Comprimido 500 mg	1000	J01MA02
			Anticolinérgicos
Biperideno	Comprimido 2 mg	10	N04AA02
			Antidepressivos
Amitriptilina	Comprimido 25 mg	75	N06AA09
Clomipramina	Comprimido 25 mg	100	N06AA04
Clomipramina	Comprimido 75 mg	100	N06AA04
Fluoxetina	Cápsula 20 mg	20	N06AB03
Imipramina	Comprimido revestido 25 mg	100	N06AA02
Nortriptilina	Cápsula 50 mg	75	N06AA10
Nortriptilina	Cápsula 25 mg	75	N06AA10
			Antiepléticos
Carbamazepina	Comprimido 200 mg	1000	N03AF01
Carbamazepina	Xarope 20 mg/mL	1000	N03AF01
Clonazepam	Comprimido 2 mg	8	N03AE01
Clonazepam	Solução 2,5 mg/mL	8	N03AE01
Fenitoína	Comprimido 100 mg	300	N03AB02
Fenobarbital	Comprimido 100 mg	100	N03AA02
Fenobarbital	Solução oral 40 mg/mL	100	N03AA02
Valproato de sódio	Cápsula 288 mg (eq.250 mg ác. Valpróico)	1500	N03AG01
Valproato de sódio	Xarope ou solução oral, (eq. 50mg de ac. valproico/mL)	1500	N03AG01
			Antifúngicos para uso tópico
Cetoconazol	Creme 2%	–	D01AC08
Miconazol, nitrato	Creme vaginal 2%	–	D01AC02
Miconazol, nitrato	Loção cremosa 2%	–	D01AC02
			Antimaláricos
Pirimetamina	Comprimido 25 mg	75	P01BD01
			Antimicóticos para uso sistêmico
Fluconazol	Comprimido 100 mg	200	J02AC01
			Antipsicóticos
Carbonato de Lítio	Comprimido 300 mg	24 mmol	N05AN01
Clorpromazina	Comprimido 100 mg	300	N05AA01
Clorpromazina	Comprimido 25 mg	300	N05AA01
Haloperidol	Comprimido 5 mg	8	N05AD01
Haloperidol	Solução oral 2 mg/mL	8	N05AD01
Haloperidol	Solução injetável 5 mg/mL	8	N05AD01
Haloperidol, decanoato	Solução injetável 50 mg/mL	3,3	N05AD01
			Betabloqueadores
Atenolol	Comprimido 50 mg	75	C07AB03
Propranolol	Comprimido 40 mg	160	C07AA05

Denominação Genérica	Forma Farmacêutica	DDD (mg)	ATC
Carvedilol	Comprimido 12,5 mg	37,5	C07AG02
Carvedilol	Comprimido 3,125mg	37,5	C07AG02
Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos cardíacos diretos			
Verapamil	Comprimido 80 mg	240	C08DA01
Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares			
Nifedipino	Comprimido de liberação lenta 20 mg	30	C08CA05
Contraceptivos hormonais para uso sistêmico			
Acetato de medroxiprogesterona	Solução injetável 150mg/mL	1,67	G03AC06
Noretistrona, enantato+estradiol, valerato	Solução injetável 50mg+5mg	-	G03AA05
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Comprimido 0,03 mg+0,15 mg	-	G03AA01
Levonorgestrel	Comprimido, 1,5 mg, uso restrito na concepão de emergência	-	G03AC03
Noretisterona	Comprimido 0,35 mg	-	G03AC01
Corticosteróides para uso sisêmico, simples			
Prednisolona, fosfato sódico	Solução oral 1,34 mg/mL (eq. 1 mg/mL de prednisolona)	10	H02AB06
Prednisona	Comprimido 20 mg	10	H02AB07
Prednisona	Comprimido 5 mg	10	H02AB07
Corticosteróides, simples			
Dexametasona	Creme 0,1 %	–	D07AB19
Diuréticos de alça			
Furosemida	Comprimido 40 mg	40	C03CA01
Diuréticos de teto baixo, tiazídicos			
Hidroclorotiazida	Comprimido 25 mg	25	C03AA03
Ectoparasitocidas, incluindo escabicida			
Permetrina	Loção 5%	-	P03AC04
Glicosídeos cardíacos			
Digoxina	Comprimido 0,25 mg	0,25	C01AA05
Hipolipemiantes, simples			
Sinvastatina	Comprimido revestido 40 mg	30	C10AA01
Sinvastatina	Comprimido revestido 10 mg	30	C10AA01
Inibidores da enzima conversora de angiotensina, combinação			
Anlodipino Besilato	Comprimido 5 mg	5	C08CA01
Inibidores da enzima conversora de angiotensina, simples			
Captopril	Comprimido 25 mg	50	C09AA01
Enalapril	Comprimido 20 mg	10	C09AA02
Macrolídeos e lincosamidas			
Azitromicina	Comprimido 500 mg	300	J01FA10
Azitromicina	Suspensão oral 40 mg/mL	300	J01FA10
Claritromicina	Comprimido 500 mg	500	J01FA09
Eritromicina	Comprimido revestido 500 mg	1000	J01FA01
Espiramicina	Comprimido 500 mg	3000	J01FA02
Medicamentos antitrombóticos			
Ácido Acetilsalicílico	Comprimido 100 mg	3000	B01AC06
Varfarina	Comprimido 5 mg	7,5	B01AA03
Medicamentos hipoglicemiantes orais			
Glibenclamida	Comprimido 5 mg	10	A10BB01
Glicazida	Comprimido 80 mg	160	A10BB09
Glicazida	Comprimido de liberação lenta 30mg	160	A10BB09
Metformina	Comprimido 850 mg	2000	A10BA02

Denominação Genérica	Forma Farmacêutica	DDD (mg)	ATC
			Medicamentos para tratamento da úlcera péptica
Omeprazol	Cápsula 20 mg	20	A02BC01
Ranitidina	Comprimido 150 mg	300	A02BA02
			Outros analgésicos e antipiréticos
Dipirona	Solução oral 500 mg/mL	3000	N02BB02
Paracetamol	Comprimido 500 mg	3000	N02BE01
Paracetamol	Solução oral 200 mg/mL	3000	N02BE01
			Outros antiasmáticos para inalação
Beclometasona	Aerossol oral 50 mcg/dose	0,8	R03BA01
Beclometasona	Aerossol oral 250 mcg/dose	0,8	R03BA01
Beclometasona	Spray nasal, 50 mcg/dose	0,8	R03BA01
Beclometasona	Pó inalatório 200 mcg/dose	0,8	R03BA01
			Outros antibacterianos
Metronidazol	Comprimido 250 mg	1500	J01XD01
Metronidazol	Suspensão oral 40 mg/mL	1500	J01XD01
Nitrofurantoina	Comprimido 100 mg	200	J01XE01
			Outros antibacterianos betalactâmicos
Cefalexina	Comprimido 500 mg	2000	J01DB01
Cefalexina	Suspensão oral 50 mg/mL	2000	J01DB01
			Potássio
Sais para Reidratação Oral – SRO	Pó para solução oral	–	A07CA
			Preparados antiglaucomatosos e mióticos
Timolol	Solução oftálmica 0,25 %	0,2 mL	S01ED01
Timolol	Solução oftálmica 0,50 %	0,2 mL	S01ED01
			Preparados antigotosos
Alopurinol	Comprimido 100 mg	400	M04AA01
Alopurinol	Comprimido 300 mg	400	M04AA01
			Preparados de ferro
Sulfato Ferroso	Drágea 40 mg	200	B03AA07
Sulfato Ferroso	Solução oral 25 mg Fe/mL	200	B03AA07
			Propulsivos
Metoclopramida	Comprimido 10 mg	30	A03FA01
Metoclopramida	Solução oral 4 mg/mL	30	A03FA01
			Sulfonamidas e trimetoprima
Sulfadiazina	Comprimido 500 mg	600	J01EC02
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Comprimido 400 mg+80 mg	1600+320	J01EE01
Sulfametoxazol + Trimetoprima	Suspensão oral 40 mg+8 mg/mL	1600+320	J01EE01
			Todos os outros produtos terapêuticos
Folinato de cálcio	Comprimido 15 mg	60	V03AF03
			Vasodilatadores usados em doenças cardíacas
Isossorbida, mononitrato	Comprimido 40 mg	40	C01DA14
			Vitamina B12 e ácido fólico
Ácido Fólico	Comprimido 5 mg	0,4	B03BB01

As monografias constantes neste formulário consistem em um instrumento de apoio. Cabe aos profissionais prescritores e dispensadores a avaliação das informações aqui veiculadas e das situações clínicas dos pacientes, tendo em vista os avanços cotidianos da ciência ao publicar continuamente novos estudos e parâmetros terapêuticos. Caso sejam encontradas discrepâncias, essas deverão ser prontamente informadas à SES/MG que avaliará todas as sugestões recebidas para a revisão desse Formulário e eventualmente a publicação das correções/atualizações.

INSTRUÇÕES DE USO

O presente formulário está dividido em seções, referências e anexos.

As seções apresentam as monografias dos medicamentos constantes na Relação de Medicamentos para Atenção Primária à Saúde do Estado de Minas Gerais. A Seção A refere-se aos medicamentos usados em manifestações gerais de doenças; a Seção B refere-se aos medicamentos usados em doenças de órgãos e sistemas orgânicos e a Seção C compreende as monografias dos insumos do programa da Saúde da Mulher. Os medicamentos estão reunidos em seus respectivos grupos farmacológicos **que fazem parte de subseções existentes dentro de cada seção**. Para cada grupo farmacológico há um texto introdutório às monografias que discute o uso dos medicamentos neles especificados com base em evidências clínicas e científicas.

As monografias consideram itens relevantes para a adequada prescrição desses medicamentos, como: nome do fármaco, ATC/DDD, apresentações, indicações, contra-indicações, precauções, esquemas de administração, aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes, efeitos adversos, interações medicamentosas, orientações aos pacientes, e aspectos farmacêuticos.

Ao final do Formulário, encontram-se os nove anexos que tratam dos seguintes temas: (1) Prescrição de Medicamentos; (2) Fármacos em Crianças; (3) Fármacos em Idosos; (4) Interações Medicamentosas; (5) Reações Adversas a Medicamentos; (6) Fármacos e gravidez; (7) Fármacos e lactação; (8) Fármacos e hepatopatias, e (9) Fármacos e nefropatias.

Os fármacos podem ser localizados pelo índice remissivo, em ordem alfabética. O leitor também poderá buscar o fármaco em seu grupo farmacológico na subseção e seção em que o mesmo se encontra. Conforme exemplo abaixo:

SEÇÃO A
MEDICAMENTOS USADOS EM MANIFESTAÇÕES GERAIS DE DOENÇAS

1. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E MEDICAMENTOS PARA O ALÍVIO DE ENXAQUECA

1.1 Analgésicos e Antipiréticos

Ácido acetilsalicílico

Sigla/ abreviatura/unidades de medida	Significado
ADEC	Australian drug evaluation committee
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AINE	Antiinflamatórios não-esteróides
AV	Atrioventricular
BCG	Bacilo calmette-guérin
CK	Creatina quinase
CYP	Citocromo p-450
DCE	Depuração da creatinina endógena
DCB	Denominação comum brasileira
DL	Decilitro
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma

Sigla/ abreviatura/unidades de medida	Significado
FDA	Food and drug administration
FIO2	Fração de oxigênio inspirado
G	Grama
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
H	Hora
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMG-COA redutase	3-hidróxi-3-metil-glutaril-CoA redutase
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMAO	Inibidores de monoamina oxidase
INR	International normalized ratio
ISRS	Inibidor seletivo de recaptação de serotonina
Kg	Quilograma
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
m2	Metro quadrado
MAO	Monoamina oxidase
MEQ	Miliequivalente (milésima parte do equivalente-grama, que é calculado a partir do mol da substância)
MEQ/L	Miliequivalentes por litro
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm3	Milímetro cúbico (= mililitro)
Mmol	Milimol (milésima parte do mol, que corresponde ao valor do peso molecular de uma substância, em gramas)
Ng	Nanograma
ºC	Grau Celsius
OMS	Organização mundial da saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
PPD	Derivado protéico purificado
QT	Intervalo qt do eletrocardiograma
INR	Razão normalizada internacional
SNC	Sistema nervoso central
TP	Tempo de protrombina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
U	Unidade da United States Pharmacopeia
UI	Unidade Internacional

SEÇÃO A

Medicamentos usados em manifestações gerais da doença

1. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DA ENXAQUECA

- 1.1 Analgésicos e antipiréticos
- 1.2 Medicamentos para alívio da enxaqueca

2. ANTI-INFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

- 2.1 Anti-inflamatórios não-esteróides
- 2.2 Anti-inflamatórios esteróides
- 2.3 Medicamentos modificadores de doença em distúrbios reumatóides e adjuvante
- 2.4 Medicamentos utilizados no tratamento da gota

3. ANTIALÉRGICOS E MEDICAMENTOS USADOS EM ANAFILAXIA

4. ANTI-INFECTANTES

- 4.1 Antibacterianos
  - 4.1.1 Penicilinas
  - 4.1.2 Cefalosporinas
  - 4.1.3 Aminoglicosídeos
  - 4.1.4 Sulfonamídas e anti-sépticos urinários
  - 4.1.5 Macrolídeos
  - 4.1.6 Fluorquinolonas
  - 4.1.7 Outros
- 4.2 Antifúngicos
  - 4.2.1 Antifúngicos sistêmicos
  - 4.2.2 Antifúngicos tópicos
- 4.3 Antiparasitários
  - 4.3.1 Anti-helmínticos
  - 4.3.2 Antiprotozoários
    - 4.3.2.1 Amebicida, giardicida e tricomonicida
    - 4.3.2.2 Medicamentos contra toxoplasmose e adjuvantes

5. OUTROS

- 5.1 Sais para reidratação oral
- 5.2 Vitaminas e substâncias minerais

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

1.

Analgésicos, antipiréticos e medicamentos para alívio da enxaqueca

Lenita Wannmacher

1.1 ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS

Analgésicos não-opióides – ácido acetilsalicílico, dipirona, ibuprofeno e paracetamol – modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor. São indicados por tempo curto, particularmente para dores tegumentares leves e moderadas. Exibem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica. Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno têm efeito anti-inflamatório por inibição, respectivamente irreversível e reversível, das cicloxigenases, enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, evitando assim a sensibilização (hiperalgesia primária) dos receptores de dor periféricos e produzindo antialgesia. Essa ação pode justificar a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. O tratamento da dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. Sendo assim, devem ser estabelecidos esquemas de doses fixas em vez do regime "se necessário". Paracetamol e dipirona mostram efeitos analgésicos e antipiréticos, mas são fracos anti-inflamatórios nas doses terapêuticas. A comparação de analgésicos não-opióides no controle de dor aguda, de moderada a intensa, mostrou eficácia semelhante com relação aos anti-inflamatórios não-esteróides, quando o desfecho foi alívio de dor em 50% por 4-6 horas. Em dose única oral, anti-inflamatórios não-esteróides obtiveram valores de NNT (número de pacientes que se necessita tratar para obter um benefício) entre 2 e 3, equivalentes àquele de 10 mg de morfina intramuscular (NNT = 2,9). Já ácido acetilsalicílico (NNT = 4 a 5) e paracetamol (NNT = 3 a 4) foram significativamente menos eficazes que 10 mg de morfina intramuscular[1].

A seleção desses medicamentos leva em conta, fundamentalmente, a segurança comparativa entre eles, a qual se torna elemento decisivo para recomendar um em detrimento de outros. Como nenhum fármaco é inócuo, é considerado risco aceitável aquele que é previsível e, por isso, pode ser evitado ou admite medidas de controle. A análise comparativa da segurança dos analgésicos ainda assume maior importância quando as condições mórbidas às quais se destinam são de pequena complexidade e baixa morbidade, como é o caso de dor dental, dismenorréia, dor musculoesquelética e enxaqueca, dentre outras[2]. A associação de dois analgésicos não-opióides não está indicada, pois há evidências de que competem entre si pela ligação a proteínas plasmáticas, aumentando a velocidade de depuração daquele que permanece na forma não-conjugada. Além disso, não há efeito analgésico adicional, e observa-se aumento da incidência de efeitos adversos gastrintestinais e renais. Não há evidência de maior benefício com a associação de paracetamol e ácido acetilsalicílico. Pelo contexto de segurança, paracetamol é o agente preferido como analgésico e antitérmico. Ácido acetilsalicílico, pelo risco de gastropatia analgésica e de reações idiossincrásicas, é reservado para tratamento de dores concomitantes a processos inflamatórios em adultos. Dipirona, com o pior perfil de risco dentre eles, deve ser selecionada apenas em forma injetável, para tratamento de dor e hipertermia em pacientes que não têm disponibilidade de via oral. Ibuprofeno, com o menor potencial de risco dentre os anti-inflamatórios não-esteróides, é recomendado para dores em que a forte inibição de prostaglandinas seja desejável (por exemplo, a da dismenorréia) e em hipertermia de crianças, pois sua forma líquida é mais palatável do que a de paracetamol.

No controle da febre, todos esses fármacos têm igual eficácia clínica. Evidências contemporâneas apontam que hipertermia pode ser manifestação de defesa orgânica, não devendo ser prontamente atacada na ausência de comprometimento do estado geral do paciente. Também não se previne recorrência de convulsões em pacientes suscetíveis com antipiréticos, até porque aquelas podem reaparecer com temperaturas mais baixas, em episódios febris de menor duração. A propalada supremacia da dipirona pode dever-se ao uso de subdoses de outros antitérmicos ou ao não aguardo do período de latência ou, ainda, à administração tardia da dipirona, quando o episódio febril está próximo a seu término. Paracetamol é considerado o agente de escolha como antipirético, sendo seguro em doses terapêuticas[3]. O medicamento pode ser coadjuvado durante seu período de latência por métodos físicos (banho, esponjas tépidas ou com álcool), resultando em maior proporção de crianças sem febre em uma hora. Métodos físicos associaram-se a efeitos adversos leves (arrepios e tremores)[4]. Não há vantagem em combinar dois antipiréticos para controle da hipertermia. Também não se recomenda a alternância de paracetamol e ibuprofeno em pacientes febris, pois não há evidência de qualquer benefício com essa estratégia,[5] embora seja prática freqüente[6]. A prescrição de um único antipirético parece ser a prática mais racional no momento.

Ácido acetilsalicílico, com eficácia analgésica, anti-inflamatória e antiplaquetária, está indicado em cefaléia, dor musculoesquelética transitória, dismenorréia e hipertermia em adultos. A indução de irritação gastrintestinal é muitas vezes limitante do uso. Em crianças praticamente não é prescrito, exceto em pacientes com síndrome de Kawasaki, pelo risco de aparecimento de síndrome de Reye e acidose metabólica. As reações idiossincrásicas são relacionadas à sensibilidade individual e prevalentemente descritas em pacientes de meia-idade com urticária crônica, asma, rinite e pólipos nasais, mas são raras em crianças. Pacientes que as apresentam mostram hipersensibilidade cruzada com outros AINE. Além disso, interage com outros medicamentos, podendo acarretar efeitos adversos (p.ex.: varfarina). Apresenta efeito máximo (teto), de modo que incrementos das doses não determinam analgesia adicional, concorrendo apenas para aumentar a toxicidade. Doses únicas de ácido acetilsalicílico superiores a 1.300 mg não têm maior eficácia analgésica, porém concorrem para os efeitos adversos. Doses analgésicas de ácido acetilsalicílico são menores do que as anti-inflamatórias.

Paracetamol, com similar eficácia analgésica e antitérmica à do ácido acetilsalicílico, tem sido preferencialmente usado na prática clínica devido à menor indução de irritação digestiva, principalmente em pacientes com condições que contra-indicam o primeiro: doença ulcerosa péptica, gastrite, refluxo gastresofágico, asma brônquica, história de hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e crianças com menos de 12 anos em que há maior risco de intoxicação e de aparecimento de Síndrome de Reye na vigência de varicela ou influenza.[7] Também se prefere usar paracetamol em idosos,[8] mais suscetíveis à gastropatia analgésica determinada por ácido acetilsalicílico. Correntemente, paracetamol é o medicamento de primeira escolha no controle de dor leve por ter perfil de efeitos adversos mais favorável em doses terapêuticas. Com uso de doses apropriadas, raramente causa efeitos adversos[9]. Apesar de ser freqüentemente associado a hepatoxicidade, essa ocorre após ingestão de dose única que excede 10 a 15 gramas[10]. A hepatotoxicidade apresenta considerável variação individual. A suscetibilidade

a esse efeito fica aumentada pelo consumo de álcool, mas é rara nas doses terapêuticas. Estudos de nível I controlados por placebo mostraram que a ingestão repetida de dose terapêutica de paracetamol durante 48 horas por pacientes com alcoolismo grave não produziu aumento em aminotransferases hepáticas, nem manifestações clínicas adversas. Estudos de nível II revelaram que aquela dose pode ser administrada a pacientes com diferentes doenças hepáticas (cirrose alcoólica, biliar primária, pós-necrótica, hepatite viral aguda, crônica ativa ou de outra causa) por períodos de até 14 dias, sem efeitos adversos. É em estudos de nível III, freqüentemente incompletos e contraditórios, que aparece o dano causado por paracetamol. Análise mais acurada, entretanto, mostra, por exemplo, que as doses empregadas, ditas terapêuticas, eram, na realidade, tóxicas. Finalmente, em vários estudos, dose única de 1-2 g de paracetamol, administrada a pacientes alcoólicos para estudar metabolismo, não causou dano hepático[11]. Paracetamol pode ser usado em crianças, gestantes e idosos. Em puérperas, é o mais indicado por não acarretar efeitos indesejáveis no lactente[12]. Paracetamol muitas vezes é considerado antitérmico menos eficaz por leigos e profissionais. Essa pseudo-ineficácia pode ser explicada pelo emprego das menores doses terapêuticas em crianças. Diante de não resposta com a dose inicial, uma maior deve ser empregada, pois é comprovadamente eficaz e segura. Tréluyer e colaboradores[13] propõem dose de ataque de 30 mg/kg, seguida de doses de manutenção de 15 mg/kg. A primeira foi mais eficaz, mas não diferiu da menor dose em relação ao aparecimento de efeitos tóxicos agudos.

Ibuprofeno está indicado em dores de origem inflamatória, de intensidade moderada[14]. Foi selecionado dentre diferentes AINE por ter menor perfil de efeitos indesejáveis. Metanálise[15] de onze estudos de casos e controles e de um estudo de coorte mostrou que ibuprofeno (1.200 mg/dia) foi significativamente menos tóxico que outros AINE. Ibuprofeno e paracetamol demostraram a mesma eficácia no tratamento agudo (três dias) de dor dental[16]. Ibuprofeno foi comparado a paracetamol em crianças febris, demonstrando serem equivalentes em início de efeito, magnitude e velocidade de queda da temperatura, duração do efeito antitérmico e tolerabilidade.[17]

Dipirona tem amplo uso como analgésico e antipirético no Brasil, sendo comercializada em preparações em que se encontra isolada ou em múltiplas combinações medicamentosas. A permanência de produtos comerciais com dipirona atende a uma tradição de prescrição e uso baseada não em evidências, mas na crença de eficácia superior à de outros analgésicos e antitérmicos e de efeitos adversos tão raros que não se constituem em problema de saúde pública. Embora raros, sua gravidade e imprevisibilidade justificam restrições. Assim, dipirona só deve ser empregada em pacientes com dor ou febre que necessitem da forma injetável por não terem disponibilidade de via oral. Assim mesmo, há medicamentos injetáveis alternativos, o que explica ter sido ela retirada da prescrição na maioria dos países desenvolvidos[18]. Dipirona apresenta similar eficácia analgésica à de 400 mg de ibuprofeno e de outros fármacos em dor pós-operatória de moderada a intensa[19]. Em dor de cólica renal, dose única intramuscular foi menos eficaz que 75 mg de diclofenaco pela mesma via20. A combinação de dipirona com antiespasmódicos não melhorou a eficácia[20]. Em ambas as revisões Cochrane não se relatou o aparecimento de agranulocitose. Em ensaio clínico,[21] dipirona produziu queda de temperatura equivalente à de ibuprofeno e discretamente maior do que a de paracetamol, com duração de efeito equivalente às de paracetamol

e ibuprofeno, quando medidas até três horas. A tolerabilidade dos medicamentos, avaliada por observação médica após seis horas e 14 dias de sua ingestão, não revelou diferença significativa entre os grupos. Outro ensaio clínico randomizado[22] – realizado em trinta pacientes adultos, criticamente doentes e com temperaturas acima de 38,5 °C – comparou os efeitos antipiréticos da administração intravenosa de dipirona e paracetamol e do resfriamento externo. Todas as intervenções diminuíram a temperatura similarmente em duas e quatro horas, mas dipirona determinou significativa queda na pressão arterial média e no débito urinário em relação às medidas basais, pelo que não deve ser recomendada em pacientes instáveis. Segundo os autores, os efeitos adversos hemodinâmicos da dipirona e sua associação com agranulocitose – rara, mas potencialmente letal – devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em pacientes instáveis. Ainda mais que se demonstrou similar eficácia antitérmica nas três alternativas estudadas. Em pequeno estudo piloto[23], dipirona, diclofenaco e propacetamol, em diferentes esquemas de administração intravenosa, foram testados em pacientes oncológicos com febre (temperatura igual ou acima de 38 °C), todos mostrando significativos benefícios terapêuticos (redução da temperatura e melhora de conforto), sem diferenças significativas entre eles. Os efeitos antitérmicos de dipirona e propacetamol foram dependentes de dose. Assim, dipirona tem inquestionável eficácia que precisa ser balanceada com as reações adversas que acarreta. A principal preocupação é com agranulocitose, rara, mas grave doença, com taxa de fatalidade em torno de 6% a 10%. Sua associação com dipirona apresenta incidência variável em diferentes estudos e em diferentes áreas geográficas. O risco atribuído à dipirona foi avaliado mediante acesso a banco de dados de vigilância de discrasias sangüíneas, incluindo 177 casos e 586 controles pareados. Trinta casos de agranulocitose (16,9%) e nove controles (1,5%) tinham sido expostos à dipirona na semana que precedeu o dia índice. A incidência atribuída foi de 0,56 (0,4-0,8) casos por milhão de habitantes por ano. O risco desapareceu depois de mais de 10 dias da última dose do medicamento e aumentou com a duração de uso. Os casos de agranulocitose foram expostos à dipirona por mais tempo que os controles[24]. Outros efeitos adversos também descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. A dipirona pode causar vasculite, que clinicamente se apresenta como síndrome de choque, de início agudo ou demorado e de difícil recuperação. Nessa reação, a reposição de volume e a administração de vasopressores falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células endoteliais vasculares, decorrente da vasculite por hipersensibilidade induzida por dipirona.[25]

Estudo de casos e controles[26] conduzido no Brasil encontrou associação entre aumento do risco de tumor de Wilms em crianças cujas mães usaram o fármaco durante a gravidez. Paracetamol e dipirona foram comparados em 108 mulheres, durante o primeiro trimestre de gravidez, não se evidenciando diferença significativa em relação a efeitos teratogênicos maiores[27].

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Aline Lins Camargo

ATC/DDD

- B01AC06/3000 mg

Apresentação

- Comprimidos 100 mg

Indicações [8, 28-30]

- Dor leve a moderada.
- Enxaqueca e outros tipos de cefaléia.
- Febre.
- Processos inflamatórios.
- Profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas.
  - Prevenção de trombos em cirurgias cardíacas.
  - Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório.
- Prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica.
  - Prevenção primária de cardiopatia isquêmica.
  - Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio.
  - Tratamento adjuvante em angina estável e instável.
  - Tratamento de infarto agudo do miocárdio em associação com trombolítico.
  - Terapia após angioplastia com e sem implantação de stent.

Contra-indicações [8, 28-30]

- Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou a anti-inflamatórios não-esteróides.
- Crianças e adolescentes com menos de 16 anos (risco de síndrome de Reye).
- Tratamento de gota.
- Asma, rinite, pólipos nasais.
- Ulceração péptica prévia ou ativa.
- Hemofilia e outras doenças hemorrágicas.

Precauções [8, 28-30]

- Em pacientes com asma, pólipos nasais e outras doenças alérgicas, hipertensão não-controlada, consumo exagerado de álcool, insuficiência renal (ver anexo 9) ou hepática (ver anexo 8).
- Evitar uso bebida alcoólica acima de 3 doses ao dia.
- Suspender se ocorrerem zumbidos ou perda de acuidade auditiva.
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos dos salicilatos.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco gestacional (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-30]

Adultos

Dor leve a moderada, febre e enxaqueca

- 500-1.000 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.

Doenças inflamatórias

- 1.000-1.500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima: 4-6 g/dia.

Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica

- 100-200 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca

- 150-300 mg/dia, por via oral.

Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório

- 150-300 mg, por via oral, em dose única diária, com início nas primeiras horas após o episódio e mantida por tempo indeterminado.

Prevenção primária de cardiopatia isquêmica
- 50-100 mg, por via oral, por dia.

Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio
- 75-300 mg por dia, por via oral, por tempo indeterminado.

Terapia adjuvante em angina estável e instável
- Dose inicial de 150 a 300 mg, seguida de dose manutenção entre 75 e 150 mg por dia, por via oral.

Terapia de infarto agudo do miocárdio em associação com trombolítico
- 200 mg, por via oral, em dose única, administrada precocemente após o diagnóstico, preferivelmente dispersada em água e engolida. A dose de manutenção é de 100 mg/dia.

Terapia após angioplastia com inserção de stent coronariano
- 300 mg, por via oral, pelo menos 2 horas antes da inserção, e 150-300 mg/dia depois dela.

Crianças

Artrite juvenil
- até 130 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 4 a 6 doses.

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca
- Crianças de 1 mês a 12 anos: 3-5 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia; dose máxima 75 mg/dia.

Neonatos

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca
- 1-5 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia; dose máxima: 75 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Início de efeito: 15 a 30 minutos (analgésico, antipirético e anti-inflamatório), 1 a 7,5 minutos (antiplaquetário).
- Pico de efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 4 (500 mg) a 6 horas (2.000 g).
- Meia-vida de eliminação.
  - 15 a 20 minutos (100 mg).
  - 2,5 horas (500 mg); 5 horas (2.000 mg).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [8, 28-30]

- Geralmente são leves e infreqüentes em doses baixas.
- Indigestão, náuseas, vômitos, úlceras gastrintestinais e sangramento digestivo, anorexia.
- Sangramentos.
- Zumbido no ouvido (uso crônico).
- Complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intra-uterino prematuro do ducto arterioso quando administrado próximo ao término da gravidez.
- Broncoespasmo, angioedema. reações de hipersensibilidade, síndrome de Reye (crianças).

Interações medicamentosas [8, 28-30]

- Aumento de efeito de ácido acetilsalicílico: outros AINE, corticosteróides, trombolíticos, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da recaptação de serotonina, antiplaquetários, anticoagulantes orais, heparinas, trombolíticos.
- Diminuição de efeito de ácido acetilsalicílico: furosemida.
- Ácido acetilsalicílico associado a metoclopramida é o tratamento de escolha para enxaqueca de intensidade moderada.

- Ácido acetilsalicílico aumenta efeito de ácido valpróico, furosemida, anticoagulantes orais, metotrexato, nitroglicerina, sulfoniluréias.
- Ácido acetilsalicílico pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva de inibidores da ECA, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores.
- Vacina contra varicela pode aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome de Reye associado a uso de salicilatos.
- Proteção contra os efeitos gastrintestinais do ácido acetilsalicílico: antagonistas H_2 e inibidores da bomba de prótons.

Orientações aos pacientes[29, 30]

- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração.
- Orientar para ingerir o medicamento com alimentos ou leite para evitar desconforto gastrintestinal.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso: cólica estomacal, pirose, hematêmese, sangue nas fezes ou urina, *rash* ou prurido intenso, edema facial ou palpebral, dispnéia, sibilos, tontura ou sonolência, tinido.

Aspectos farmacêuticos[29, 30]

- Após exposição à água ou umidade, o fármaco sofre hidrólise, resultando em salicilato e acetato, que possuem odor semelhante a vinagre. Não usar se odor forte estiver presente.
- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 ºC, em embalagens bem fechadas e protegidas de calor excessivo, umidade e luz direta.

DIPIRONA SÓDICA

Aline Lins Camargo

ATC/DDD

- N02BB02/3000 mg

Sinonímia

- Metamizol sódico.

Apresentações

- Solução oral 500 mg/mL.

Indicações[30-32]

- Tratamento de dor e febre.

Contra-indicações[30, 33]

- Discrasias sangüíneas.
- Supressão da medula óssea.
- Idiossincrasia à dipirona sódica.
- Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

Precauções[30]

- Cautela em pacientes com doença cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, infecção pré-existente, porfiria, insuficiências hepática (ver Anexo 8) e renal (ver anexo 9).
- Dipirona sódica deve ser administrada pelo período mais curto possível.
- Gravidez (ver anexo 6).

Esquemas de administração[30, 32, 33]

Adultos

Dor de leve a moderada e febre
- De 0,5 a 1 g, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 3-4 g.
- De 0,5 a 1 g, por vias subcutânea, intramuscular, ou intravenosa, a cada 6 a 8 horas.

Crianças

Dor de leve a moderada e febre
- Dar 20 mg/kg, por via oral, até 4 vezes ao dia.
- De 5 a 8 kg: 50 mg, por via intramuscular, a cada 6 a 8 horas.
- De 9 a 15 kg: 100 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 6 a 8 horas.
- De 16 a 23 kg: 150 mg.
- De 24 a 30 kg: 200 mg.
- De 31 a 45 kg: 250 mg.

Administração
- Em adultos e crianças, a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar reações hipotensivas.
- a velocidade de infusão não deve exceder a 500 mg de dipirona sódica/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]
- Início do efeito: 30 a 60 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.
- Metabolismo: intestinal e hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [2, 30-33]
- Hipotensão, *rash* cutâneo, urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell.
- Diaforese.
- Porfiria intermitente aguda.
- Náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia.
- Agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia.
- Anafilaxia, broncoespasmo, alveolite, pneumonite, vasculite, hepatite.
- Sonolência, cansaço, dor de cabeça.
- Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial aguda.

Interações medicamentosas [30]
- Aumento dos efeitos de dipirona: cetorolaco, clopidogrel, heparinas, inibidores da recaptação de serotonina.
- Dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.
- Dipirona aumenta concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos.
- Dipirona aumenta a atividade e risco de sangramento de anticoagulantes.
- Dipirona aumenta o risco de toxicidade de ciclosporina.
- Dipirona aumenta o risco de toxicidade dos antidepressivos tricíclicos.
- Dipirona reduz efeito diurético e eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos.
- Dipirona reduz a excreção de lítio e metotrexato, com aumento do risco de toxicidade.
- Dipirona aumenta o risco de hipoglicemia de sulfoniluréias.

Orientações aos pacientes [30, 33]
- Orientar para evitar uso prolongado.
- Reforçar a necessidade de reportar a presença dos seguintes sintomas: lesões inflamatórias nas mucosas – como orofaríngea, anorretal ou genital – febre, sangramentos.

Aspectos farmacêuticos [33]
- Solução injetável deve ser armazenada em sua embalagem original e protegida da luz.
- Pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer lactato.
- As soluções diluídas de dipirona sódica devem ser administradas imediatamente, visto que sua estabilidade é limitada.

- Devido à possibilidade de incompatibilidade, solução de dipirona sódica não deve ser administrada com outros medicamentos injetáveis.
- A dipirona sódica deve ser utilizada imediatamente após abertura da ampola. Qualquer solução remanescente após o uso deve ser descartada.
- A solução oral deve ser armazenada à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), ao abrigo de luz e umidade.

IBUPROFENO

Aline Lins Camargo

ATC/DDD

- M01AE01/1200 mg

Apresentações

- Comprimidos 200 mg e 600 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações [8, 28-30]

- Dor leve a moderada de natureza tegumentar.
- Febre.
- Processos inflamatórios (incluindo dismenorréia primária).
- Tratamento de inflamações musculoesqueléticas.
- Gota aguda.

Contra-indicações [28-30]

- Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou qualquer outro anti-inflamatório não-esteróide.
- Ulceração péptica e sangramento intestinal ativos.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Precauções [8, 28-30]

- Cautela em pacientes com defeitos de coagulação, predisposição a alergias, história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrintestinal, tratamento com anti-hipertensivos, anemia pré-existente, asma brônquica, desidratação, insuficiências renal (DCE inferior a 30 mL/minuto) (ver anexo 9) e hepática (ver anexo 8).
- Idosos toleram menos os efeitos gastrintestinais associados ao fármaco.
- Segurança e eficácia em bebês com menos de 6 meses de idade não estão estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-30]

Adultos

Dor leve a moderada, febre, dismenorréia primária, doenças inflamatórias, incluindo musculoesqueléticas

- De 300 a 600 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 2,4 g/dia.

Crianças

Dor leve a moderada, febre, doenças inflamatórias musculoesqueléticas

- De 1 a 3 meses: 5 mg/kg, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia.
- De 3 a 6 meses: 50 mg, por via oral, 3 vezes ao dia; em condições graves, até 30 mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses.
- De 6 meses a 1 ano: 50 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 1 a 4 anos: 100 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 4 a 7 anos: 150 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 7 a 10 anos: 200 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.

- De 10 a 12 anos: 300 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.

Limite de dose usual como antipirético em crianças: 40 mg/kg/dia

Artrite idiopática juvenil

- Peso corporal acima de 5 kg: 30-40 mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses.
- Dose máxima: 60 mg/kg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes, [30]

- Início de efeito: 15 minutos (dor); 1 semana (artrite).
- Pico de efeito: 1,2 a 2,1 horas.
- Duração de efeito: 4 a 6 horas (dor); 6 horas (febre).
- Meia-vida de eliminação: 1,8 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1,8 a 2 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [8, 28-30]

- *Rash* (3-9%).
- Retenção de líquido (1-3%).
- Edema (1-3%).
- Dispepsia (1-3%).
- Zumbidos (3-9%).

Interações medicamentosas [8, 28, 30]

- Aumento do efeito de ibuprofeno: cetorolaco, clopidogrel, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, corticosteróides.
- Redução de efeito de ibuprofeno: ácido acetilsalicílico.
- Ibuprofeno pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.
- Ibuprofeno aumenta concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos.
- Ibuprofeno aumenta a atividade e risco de sangramento de anticoagulantes.
- Ibuprofeno aumenta o risco de toxicidade de ciclosporina.
- Ibuprofeno aumenta o risco de toxicidade dos antidepressivos tricíclicos.
- Ibuprofeno reduz efeito diurético e eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos.
- Ibuprofeno reduz a excreção de lítio e metotrexato, com aumento do risco de toxicidade.
- Ibuprofeno aumenta o risco de hipoglicemia de sulfoniluréias.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração.
- Orientar para ingerir com alimentos para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para não misturar a suspensão oral com antiácidos ou qualquer outro líquido antes do uso.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas, pelo risco aumentado de ulcerações.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

- Armazenar a suspensão oral entre 15 e 30 ºC; evitar congelamento.
- Solução deve ser bem agitada antes do uso.
- Armazenar o comprimido entre 15 e 30 ºC em embalagens protegidas da luz e bem fechadas.

PARACETAMOL

Maria Isabel Fischer

ATC/DDD

- N02BE01/3000 mg

Sinonímia

- Acetaminofeno.

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução oral 200 mg/mL.

Indicações [30]

- Dor leve a moderada.
- Febre.
- Tratamento de enxaqueca.

Contra-indicação [30]

- Hipersensibilidade ao paracetamol.

Precauções [8, 28-31, 34]

- Cautela em pacientes com disfunção hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9) e alcoolistas.
- A hepatotoxicidade ocorre com dose única de 10 a 15 gramas.
- Controlar doses máximas diárias em crianças.
- Crianças menores de 3 meses não devem utilizar paracetamol a não ser sob supervisão médica.
- Paracetamol tem pouca eficácia anti-inflamatória em doses terapêuticas.
- Paracetamol tem menor eficácia do que ácido acetilsalicílico em enxaqueca e cefaléia tensional.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 28, 31, 35, 36]

Adultos

Febre, dor leve a moderada e enxaqueca

- De 500 a 1.000 mg, por via oral, a cada 4 horas; dose máxima diária: 4 g.

Crianças

Febre e dor leve a moderada

- De 15 a 30 mg/kg/dose, por via oral, a cada 3 a 4 horas, por não mais de 5 dias.
- De 1 a 3 meses: 30-60 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 3 meses a 1 ano: 60-120 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas (máximo de 4 doses em 24 horas).
- De 1 a 5 anos: 120-250 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas (máximo 4 doses em 24 horas).
- De 6 a 12 anos: 250-500 mg, por via oral, a cada 4-6 horas (máximo de 4 doses em 24 horas).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 36]

- Início de efeito: 15 minutos.
- Pico de efeito: 30 a 60 minutos.
- Duração de efeito: 3 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (1 a 4% não alterada).

Efeitos adversos [28-31, 36]

- São raros e geralmente leves.
- *Rash*.

- Desordens sangüíneas.
- Hepatotoxicidade.
- Reações de hipersensibilidade.

Interações medicamentosas [29, 30, 36]

- Aumento do efeito de paracetamol: etanol, anticoagulantes orais, carbamazepina, diflunisal, isoniazida, zidovudina, sulfimpirazona.
- Diminuição de efeito de paracetamol: fenitoína.
- Paracetamol pode reduzir a depuração do bussulfano.

Orientações ao paciente [29, 30, 36]

- Alertar para não utilizar doses acima de 4 gramas/24 horas.
- Alertar para risco de intoxicação com outros medicamentos, já que muitas associações medicamentosas de venda livre contêm paracetamol.
- Alertar que uso simultâneo de várias preparações pode resultar em superdose do fármaco.
- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água.
- Orientar que pode ser ingerido com ou sem alimentos.
- Não ingerir bebida alcoólica enquanto estiver utilizando este medicamento.

Aspectos farmacêuticos [29, 31, 36]

- Proteger da luz, calor e umidade e manter entre 15 e 30 °C

1.2 MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DA ENXAQUECA

O tratamento agudo de enxaqueca é orientado pela intensidade da crise dolorosa e pela resposta prévia a tratamento, tendo por objetivo a cessação da dor. O tratamento de manutenção, também chamado de profilaxia, é reservado para indivíduos com enxaqueca recorrente crônica (crises em 15 ou mais dias do mês, por mais de três meses, na ausência de abuso de medicamentos), processo por vezes incapacitante, podendo afetar a execução de atividades diárias e a qualidade de vida[37]. No tratamento intercrises, o objetivo é espaçamento dos episódios dolorosos. Quando uma crise intensa se prolonga por mais de 72 horas, com repercussões físicas e emocionais, diz-se que o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), o qual é freqüentemente causado por abuso de medicamentos, associado à cefaléia de rebote. Vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, são usados para controle sintomático das crises: alcalóides do ergot, triptanas, analgésicos não-opióides, AINE, combinação de analgésicos opióides e não-opióides e antieméticos. Embora existam múltiplas associações desses medicamentos em doses fixas, é possível fazer monoterapia ou associar medicamentos de classes farmacológicas diferentes. A American Academy of Family Physicians e o American College of Physicians of American Society of Internal Medicine[38] propõem analgésicos não-opióides, AINE e associação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína como terapia de primeira linha. Agentes específicos para enxaqueca – sumatriptana e congêneres (por vias oral ou subcutânea) – são indicados para pacientes que não respondem a AINE ou têm crises graves. Ainda se recomendam antieméticos para vômitos e náuseas, considerados sintomas incapacitantes na crise de enxaqueca. Em presença de náuseas, metoclopramida (agente antiemético e pró-cinético) pode ser combinada a analgésicos não-opióides para acelerar a absorção destes últimos. Entretanto, não é recomendada rotineiramente em adultos e

não deve ser administrada a pacientes mais jovens, pois pode causar distonia. Derivados do ergot não foram selecionados porque revisão sistemática39 encontrou limitadas evidências de melhora da dor com administração oral de ergotamina, isoladamente ou em associação a cafeína em comparação a placebo. Ergotamina e seus derivados foram menos eficazes que sumatriptana e naproxeno[39]. Não houve diferença entre uso isolado de ergotamina e em associação a metoclopramida sobre intensidade da cefaléia ou necessidade de medicamento adicional. Paralelamente, a incidência de efeitos adversos foi alta, em comparação com placebo, AINE e sumatriptana. Complexa farmacologia, farmacocinética desfavorável, efeitos vasoconstritores generalizados e sustentados e alta freqüência de abuso e cefaléias de rebote constituem as principais desvantagens desses fármacos.38 Revisão do Clinical Evidence[39] classificou ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e triptanas como tendo benefício definido em enxaqueca. Consideraram-se diclofenaco, naproxeno, ácido tolfenâmico e ergotamina como tendo benefício provável.

Para profilaxia de enxaqueca, têm sido estudados antidepressivos tricíclicos, bloqueadores beta-adrenérgicos e anticonvulsivantes. Apenas para alguns fármacos há evidências consistentes eficácia na prevenção de enxaqueca. Antidepressivos tricíclicos, em doses inferiores às usadas no tratamento de depressão, têm chance duas vezes maior de melhorar a dor (NNT = 3) em relação a placebo, antagonistas de serotonina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina[40]. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina mostraram resultados inconsistentes na profilaxia de enxaqueca. Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol e timolol) têm-se mostrado eficazes em numerosos ensaios clínicos[41], sendo considerados tratamento de primeira linha, especialmente em pacientes com enxaqueca associada a estresse. Apresentam boa tolerabilidade. O tratamento costuma durar seis meses e o efeito benéfico se prolonga por mais tempo. Anticonvulsivantes apresentam-se moderadamente eficazes, porém seu uso é limitado por reações adversas e interações medicamentosas. O agente mais estudado atualmente é topiramato. Em crianças, a profilaxia de enxaqueca se justifica quando há absenteísmo escolar. No entanto, há pouca evidência sobre a eficácia dos medicamentos nesse contexto[42].

Ácido acetilsalicílico em associação com metoclopramida mostra-se tão eficaz no alívio da dor quanto sumatriptana e zolmitriptana.

Paracetamol também pode ser utilizado, tendo eficácia bem demonstrada, tanto isoladamente[43] quanto em associação com ácido acetilsalicílico e cafeína[44]. Somente em dose de 1.000 mg foi mais eficaz do que placebo no alívio de dor em 50% por duas horas (NNT = 7,8) em casos de enxaqueca leve a moderada. Em dose de 650 mg, mostrou-se ineficaz[45]. Comparativamente aos AINE, mostrou-se menos eficaz no tratamento da crise de enxaqueca[46].

Amitriptilina é o antidepressivo mais estudado quanto a efeitos preventivos, tendo resposta cerca de 20% mais alta do que placebo. Dentre outros representantes, causa mais sedação. Seus principais efeitos adversos se devem à ação atropínica.

Propranolol é o betabloqueador com eficácia mais bem documentada. Em termos absolutos, a taxa de resposta é 30% maior que a do placebo. Seus efeitos adversos são principalmente cardiovasculares e neuropsicológicos[46].

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 24)

PARACETAMOL

(ver página 30)

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

Isabella Campagnuci Knust

ATC/DDD

- N06AA09/75 mg

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicações [30, 47]

- Depressão maior, particularmente quando sedação é necessária, fase depressiva da doença bipolar.
- Profilaxia de enxaqueca (tratamento intercrises).
- Tratamento de outras dores crônicas, especialmente as neuropáticas.
- Enurese noturna.

Contra-indicações [30,47]

- Infarto do miocárdio recente, arritmias cardíacas, doença hepática grave, fase de mania da doença bipolar, porfiria.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos (sensibilidade cruzada).
- Uso de inibidores da monoamina oxidase nos últimos 14 dias.

Precauções [28, 30, 47]

- Em pacientes com cardiopatia, nefropatia, epilepsia, hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo estreito, ideação suicida, transtorno bipolar, esquizofrenia ou distúrbios cognitivos.
- Redução de dosagem em idosos.
- Suspensão gradual de tratamento.
- Alerta para dirigir ou outras tarefas que exijam atenção e coordenação motora.
- Pode aumentar os riscos da terapia com eletrochoque concomitante.
- Cuidado durante a amamentação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28-31, 47]

Adultos

Depressão

- Dar 25 mg, por via oral, uma vez à noite; a dose pode ser aumentada a cada 2 dias até 75 mg.
- Incrementos semanais subseqüentes de 50 mg até doses terapêuticas médias entre 150 a 300 mg.
- Em geral após 4 a 6 semanas de tratamento, os pacientes se tornam assintomáticos. As doses às quais responderam continuam a ser dadas por 3 a 4 meses, com redução gradual à metade, mantendo-se o tratamento até completar 6 a 12 meses, para evitar recidivas.

- Na retirada gradual, diminui-se a dose em 25 mg a cada 2 ou 3 dias. Se os sintomas reaparecem, retomam-se os níveis iniciais.

Profilaxia de enxaqueca

- De 10 a 25 mg, por via oral, ao deitar; dose usual: 75 mg por dia, durante 6 a 12 meses.

Dor crônica

- Dar 25 mg ao deitar, por via oral; a dose pode ser aumentada até 100 mg por dia.

Idosos

Depressão

- De 10 a 25 mg, por via oral, ao deitar; se bem tolerada, a dose pode ser aumentada em 25 mg a cada semana; dose média: 25 a 150 mg/dia.

Adolescentes

Depressão

- De 25 a 50 mg/dia, por via oral, ao deitar ou fracionados em duas doses; aumento gradual até 100 mg/dia.

Crianças

Depressão

- Dar 1 mg/kg/dia, por via oral, com fracionamento em 3 doses.

Profilaxia de enxaqueca

- Dar 0,25 mg/kg/dia, por via oral, ao deitar; pode-se aumentar gradualmente a dose até 1 mg/kg/dia, durante 6 a 12 meses.

Dor crônica

- Dar 0,1 mg/kg, por via oral, ao deitar; pode-se aumentar a dose até 0,5 a 2 mg/kg/dia.

Enurese noturna

- Crianças a partir de 4 anos: 25 mg, via oral, ao deitar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29]

- Período de latência de 2 a 3 semanas.
- Pico sérico em torno de 4 horas, pelo que deve ser dado ao deitar (efeito sedativo máximo durante o sono).
- Meia-vida: 10 a 26 horas.
- Distribuição: atravessa a placenta e se excreta no leite materno.
- Metabolização exclusivamente hepática, gerando o metabólito ativo nortriptilina.
- Eliminação renal (18% em forma ativa) e fecal (pequena proporção).

Efeitos adversos [28-31, 47]

- Hipotensão ortostática (que pode levar a quedas em idosos), lipotímia, distúrbios na repolarização ventricular, transtornos de condução cardíaca, taquicardia, alterações eletrocardiográficas.
- Sedação, tontura, insônia, hipomnésia, fadiga, ansiedade, tremores finos de extremidades, disartria, incoordenação motora, desorientação, diminuição do limiar convulsivo, sintomas extrapiramidais.
- Secura na boca, estomatite, gosto amargo, aumento do apetite, anorexia, dispepsia, diminuição da função hepática, diarréia, constipação, náusea, vômito.
- Retenção urinária, especialmente em idosos com hipertrofia prostática.
- Efeitos anticolinérgicos: boca seca, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrintestinal, taquicardia.
- Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, púrpura.
- Urticária, fotossensibilidade.
- Ganho de peso, ginecomastia, galactorréia, aumento testicular e diminuição da libido.
- Na superdosagem aguda ocorrem hipotermia, agitação, confusão, delírio, alucinações, convulsões, hipotensão, taquicardia, coma e eventualmente morte.

Orientações aos pacientes [47]

- Orientar para não fazer uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para não suspender o uso de maneira repentina.
- Alertar para tempo de latência para início da resposta terapêutica.
- Orientar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para mudança na freqüência cardíaca e a levantar-se mais lentamente para evitar hipotensão ortostática.

Interações medicamentosas [29-31, 47]

- Diminuição de efeito do antidepressivo (indução de enzimas que inativam a amitriptilina): nicotina (tabaco), barbitúricos, hidrato de cloral, fenitoína e carbamazepina.
- Aumento de efeito do antidepressivo (inibição do metabolismo de amitriptilina): antipsicóticos (especialmente fenotiazinas), bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina, metilfenidato, cimetidina, contraceptivos orais, dissulfiram e fenfluramina.
- Potencialização dos efeitos de: álcool e outros depressores do sistema nervoso central; fármacos anticolinérgicos (anti-histamínicos H_1, antiparkinsonianos e neurolépticos); inibidores da monoamina oxidase; quinidina, procainamida, amiodarona (aumento de cardiotoxicidade), anfetaminas, claritromicina, cisaprida, droperidol, epinefrina, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, gatifloxacino, haloperidol, halotano e varfarina.

Aspectos farmacêuticos[47]

- Conservar entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar até 15 dias para se manifestar. Monitorização contínua de pressão arterial e freqüência cardíaca nas semanas iniciais.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

Priscila Gebrim Louly

ATC/DDD

- C07AA05/160 mg

Apresentações

- Comprimidos de 40 mg.

Indicações [8, 28, 30, 48]

- Tratamento profilático de enxaqueca.
- Arritmias cardíacas associadas a tirotoxicose, feocromocitoma, anestesia geral, exercício, emoção e uso de cocaína.
- Tratamento de cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Hipersensibilidade ao propranolol.
- Hipotensão.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.

- Asma ou história de doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Acidose metabólica.

Precauções [8, 28, 30, 49-51]

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.
- Não suspender o fármaco abruptamente, mas sim no decurso de 1 a 2 semanas. A suspensão súbita pode gerar efeito rebote, com piora de angina de peito, arritmias cardíacas e surgimento de infarto do miocárdio.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de doença broncoespástica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cerebrovascular, doença vascular periférica, miastenia grave, hipertireoidismo/tirotoxicose, diabetes melito (pode mascarar sintomas de hipoglicemia).
- Usar com cuidado em pacientes com doença hepática (ver anexo 8) e insuficiência renal (não é necessário ajuste de dose).
- Quando usado agudamente, deve haver monitoramento eletrocardiográfico e da pressão arterial.
- A medida da freqüência cardíaca severa como indicador de adesão a tratamento.
- O risco de efeitos adversos é aumentado em pacientes idosos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).
- Lactação.

Esquemas de administração [8, 30]

- A administração por via intramuscular não é recomendada.
- Em geral, as doses antiarrítmicas são menores que as antianginosas e anti-hipertensivas.
- A velocidade de administração por injeção intravenosa não deve exceder 1 mg/minuto. Se necessário, a segunda dose deve ser dada após 2 minutos da primeira; dose adicional não deve dada em menos de 4 horas.

Adultos

Profilaxia de enxaqueca

- Dar 40 mg, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 80 a 160 mg/dia.

Arritmias cardíacas

- De 10 a 40 mg, a cada 8 ou 12 horas.

Arritmias cardíacas e tratamento de crise tireotóxica

- Dar 1 mg, por via intravenosa, durante 1 minuto; se necessário, repetir a intervalos de 2 minutos; máximo de 10 mg (5 mg em anestesia). Cardiopatia isquêmica
- De 80 a 320 mg, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 320 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica

- De 40 a 80 mg, a cada 12 horas, aumentando semanalmente, se necessário. Dose de manutenção: 160 a 320 mg/dia.

Crianças e adolescentes

Profilaxia de enxaqueca

- Abaixo de 35 kg: 10 a 20 mg, a cada 8 horas.
- Acima de 35 kg: 20 a 40 mg, 3 vezes ao dia. Dose de manutenção: 80 a 160 mg/dia.

Arritmias cardíacas

- 0,01 a 0,1 mg/kg/dose, injeção intravenosa, administrado lentamente por mais de 10 minutos.
- Máximo de 1 mg para lactentes; 3 mg para crianças.

Hipertensão arterial e arritmias cardíacas

- Neonatos: inicialmente 0,25 a 0,50 mg/kg, a cada 8 horas, aumentando se necessário até no máximo 2 mg/kg, 3 vezes ao dia.

- Crianças de 1 mês a 12 anos: inicialmente 0,5 a 1 mg/kg/dia, fracionados a cada 6 a 12 horas, aumentando semanalmente até o máximo de 16 mg/kg/dia. Dose máxima diária: 160 mg.
- De 12 a 18 anos: 10 a 80 mg, a cada 12 horas, aumentando semanalmente se necessário. Dose de manutenção: 160 a 320 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31]

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do propranolol.
- Pico de concentração (oral): 1 a 1,5 hora.
- Início da ação: 1 a 2 horas (oral) e 2 a 10 minutos (intravenoso).
- Início da resposta anti-hipertensiva: 2 a 3 semanas.
- Duração da ação: 6 horas (oral) e 10 a 15 minutos (intravenoso).
- Meia-vida: 4 a 6 horas, podendo ir de 1,1 a 9,9 horas no uso crônico. Aumento da meia-vida em recém-nascidos e lactentes.
- Metabolismo: principalmente hepático (50 a 70%); extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal; menos de 1% é excretado em forma inalterada na urina.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos [8, 28, 30,51]

- Insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, bradicardia.
- Broncoespasmo, com piora de asma e DPOC.
- Claudicação intermitente, fenômeno de Raynaud.
- Depressão mental, insônia, pesadelos, fadiga (26%).
- Disfunção sexual.
- Aumento do risco de hipoglicemia em diabéticos insulino-dependentes.

Interações medicamentosas [8,30]

- O efeito antiarrítmico do propranolol é aumentado por digitálicos e quinidina.
- Efeito anti-hipertensivo aumentado com: bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos tiazídicos e haloperidol.
- Aumento de efeito/toxicidade de propranolol: amiodarona, fluoroquinolonas, hidralazina, propafenona, fentanila, fenotiazinas, contraceptivos orais e cimetidina.
- Diminuição de efeito de propranolol: antiácidos, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, anti-inflamatórios não-esteróides, agonistas beta-2 adrenérgicos.
- Agentes hipoglicemiantes: mascaramento dos sinais de hipoglicemia.
- Diminuição do metabolismo de lidocaína.
- Aumento de efeito da varfarina.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para não suspender o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos [8, 30, 31]

- O comprimido deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 ºC.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose a 5%, mas é incompatível com bicarbonato.
- A solução injetável deve ser protegida da luz e é estável em pH 3. Ocorre rápida decomposição em pH alcalino.

2.

Anti-inflamatórios e medicamentos utilizados no tratamento da gota

Lenita Wannmacher

2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) possuem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica. Sua ação anti-inflamatória decorre da inibição de síntese de prostaglandinas, efetuada mediante inativação das cicloxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). São medicamentos para tratamentos sintomáticos, não interferindo com a história natural das doenças inflamatórias. Só estão indicados em processos inflamatórios clinicamente relevantes (artrite reumatóide, artrite juvenil, espondilite anquilosante e outras), em que dor, edema e disfunção decorrentes trazem desconforto ao paciente. Também se indicam, assim como analgésicos não-opióides, em doença degenerativa articular ou osteoartrose. Seu uso é muito difundido em todo o mundo, estando marcado por dois desvirtuamentos principais. O primeiro consiste no uso em situações em que há dor predominante, sem sinais clínicos de inflamação, na crença de que o efeito analgésico dos AINE seja superior ao de simples analgésicos. No entanto, em doses únicas, AINE têm a mesma eficácia analgésica que paracetamol. Este é menos eficaz do que AINE em reduzir a dor da osteoartrose avançada, mas tem similar eficácia em dor musculoesquelética. O segundo erro é o emprego em situações em que a reação inflamatória não deve ser inibida – pois se constitui em proteção orgânica – como traumas pós-cirúrgicos e infecções. Não parece racional antagonizar a inflamação, componente indispensável à reparação tecidual no primeiro caso e à defesa do organismo, no segundo.

Todos os AINE têm eficácia anti-inflamatória similar. Nos últimos dez anos, eles proliferaram, sem evidência de que sobrepujem a eficácia do ácido acetilsalicílico, quer em estudos experimentais, quer em ensaios clínicos randomizados. Entretanto, as respostas individuais variam em eficácia e incidência de efeitos adversos. Em pacientes não-responsivos a um dado anti-inflamatório, é preferível substituí-lo por outro de subgrupo diferente, em vez de novo representante da mesma classe química. Sendo a eficácia similar, a escolha deve basear-se em outros critérios: toxicidade relativa, conveniência para o paciente, custo e experiência de emprego. Agentes com menor toxicidade relativa são preferíveis. A conveniência se refere ao número de administrações diárias, o qual depende da meia-vida das substâncias, influenciando a adesão do paciente e o custo total de tratamento. O custo diário com doses médias é bastante variável, devendo ser analisado antes da prescrição. De modo geral, os agentes mais novos são mais caros. A maior experiência com um dado agente é fator de escolha, já que efeitos raros, mas graves, podem ser detectados somente após amplo uso dos fármacos. Ainda hoje se preferem os fracos inibidores de COX-1[52].

Apesar das vantagens potenciais da inibição seletiva da cicloxigenase-2, os ensaios clínicos não evidenciaram diferenças de eficácia em comparações entre celecoxibe, ibuprofeno e diclofenaco[53] e entre rofecoxibe e naproxeno[54]. Revisão sistemática[55] de nove ensaios clínicos observou similar eficácia entre celecoxibe e AINE não-seletivos, o que se repetiu em outra revisão sistemática Cochrane[56] de cinco ensaios clínicos que compararam celecoxibe a naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno e placebo. Nesses estudos, houve redução estatisticamente significante de complicações gastrintestinais em curto prazo (seis meses), não permanecendo a vantagem em seguimentos mais longos (12 meses)[57]. Mais recentemente comprovaram-se efeitos adversos cardiovasculares de monta que determinaram a retirada de rofecoxibe do mercado mundial[58].

Ainda o custo desses medicamentos é maior que os dos agentes não-seletivos e dos analgésicos não-opióides. Segundo avaliação de custo/benefício, inibidoresseletivos de COX-2 só teriam justificada indicação em pacientes com mais de 75 anos (mais propensos às reações digestivas), sem comorbidade cardiovascular, e nos que têm antecedentes de úlcera ou hemorragia digestiva induzida por AINE[59].

Os AINE têm efeito teto (platô) pelo que maiores doses não aumentam eficácia, mas sim a toxicidade. Inexistem comparações entre formulações tópicas e orais de um mesmo fármaco, bem como entre AINE tópicos e paracetamol. Em revisão sistemática, AINE tópicos reduziram dor comparativamente a placebo em tratamento por duas semanas, mas não houve diferença significativa em uso por quatro semanas ou mais[60]. O real benefício da administração tópica permanece incerto[61].

Em gravidez, os AINE não são recomendados. Se forem muito necessários, ácido acetilsalicílico é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Todavia, deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intra-uterino do ducto arterioso. Ibuprofeno também é considerado seguro nos primeiros dois trimestres da gravidez. Em crianças, o uso de ácido acetilsalicílico também é restrito. Ibuprofeno e naproxeno, com baixa incidência de efeitos adversos, são recomendados em crianças[62]. Idosos são predispostos a sangramento gastrintestinal. Em pacientes renais, hepáticos e cardíacos, seu uso deve ser cauteloso. Quando um paciente idoso ou com alguma outra condição de risco precisa receber cronicamente um AINE, este deve ser associado ao uso de medicamentos antisecretores gástricos (inibidores da bomba de prótons e misoprostol),[63] embora alguns autores considerem não haver evidências contemporâneas suficientes para justificar os primeiros, e que, referentemente ao misoprostol, os riscos de- vem se cotejados com o benefício[61].

Ácido acetilsalicílico é o protótipo dos anti-inflamatórios não-esteróides e não-seletivos, por ser o mais antigo, menos oneroso e mais bem estudado, contra o qual se fazem as comparações nas investigações clínicas. Apresenta eficácia analgésica e antitérmica, anti-inflamatória e antiplaquetária. Necessitam-se doses mais altas (3 a 4 g) para obter efeito anti-inflamatório equivalente ao dos outros AINE no tratamento de doenças inflamatórias articulares ativas. Porém apresenta menor conveniência ao paciente (administrações a cada seis horas) e mais efeitos adversos do que outros AINE não-seletivos, e seu uso crônico pode causar quadro de salicilismo quando a salicilemia está entre 200 e 450 microgramas/mL de plasma. Manifesta-se por zumbidos, confusão e surdez que podem ser controlados por redução de dosagem. Ocorre mais freqüentemente em crianças e idosos. Em revisão sistemática Cochrane, ácido acetilsalicílico comparado a placebo mostrou NNT de 4,4 (IC 95% 4-4,9), 4 (IC 95% 3,2-5,4) e 2,4 (IC 95% 1,9-3,2) para 50% de alívio em dor pós-operatória com doses de 600/650 mg, 1.000 mg e 1.200 mg, respectivamente. Mesmo em dose única de 600/650 mg produziu significativamente mais tontura e irritação gástrica do que placebo, com NND de 28 e 38, respectivamente. Portanto, há nítida correlação dose-resposta. O alívio da dor obtido com ácido acetilsalicílico é muito similar, miligrama por miligrama, ao de paracetamol.

Ibuprofeno é derivado do ácido propiônico com propriedades analgésica e antitérmica, além da anti-inflamatória, embora mais fraca64. Foi selecionado dentre diferentes AINEs por ter menor perfil de efeitos indesejáveis.

Metanálise15 de 11 estudos de casos e controles e de um estudo de coorte mostrou que ibuprofeno (1.200 mg/dia) foi significativamente menos tóxico que outros AINE. Necessitam-se doses diárias mais altas (1,6 a 2,4 g) para obter efeito anti-inflamatório em doenças como artrite reumatóide e gota[65]

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 24)

IBUPROFENO

(ver página 28)

2.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES

Glicocorticóides são os mais eficazes anti-inflamatórios disponíveis, suplantando os não-esteróides. Empregam-se em doses eqüipotentes e são clinicamente classificados conforme sua duração de ação. A menor atividade mineralocorticóide é vantajosa por evitar retenção de fluido. No quadro a seguir, visualizam-se esses parâmetros[66]. As doses ali consideradas (farmacológicas) são maiores que as substitutivas (equivalentes à secreção diária de cortisol, em torno de 10 mg/dia), usadas em terapia de insuficiência adrenal e hiperplasia adrenal congênita.

No Quadro 1 visualizam-se as características dos diferentes anti-inflamatórios esteróides.

Quadro 1. Caracterização de corticóides de uso sistêmico por potência, doses equivalentes, duração de efeito e atividade mineralocorticóide

Duração	Eqüipotência	Doses equivalentes (mg)	Atividade mineralocorticóide
Curta (< 12 horas)a			
Hidrocortisona	1b	20b	1
Cortisona	0,8	25	0,8
Intermediária (18-36 horas)a			
Prednisona	4	5	0,8
Prednisolona	4	5	0,8
Metilprednisolona	5	4	0,5
Triancinolona	5	4	0
Longa (36-54 horas)a			
Betametasona	25	0,75	0
Dexametasona	25	0,75	0
Parametasona	10	2	0

a. Meia-vida biológica.

b. Potência 1, que tem por base a dose de 20 mg, corresponde à secreção endógena diária de cortisol.

Anti-inflamatórios esteróides promovem melhora sintomática de uma série de manifestações clínicas, sem afetar a evolução da doença básica. Ao

lado de esperados benefícios, há risco de potenciais efeitos adversos, observados numa variedade de tecidos orgânicos, na dependência de doses empregadas e, sobretudo, de duração do tratamento. Em uso agudo (24-72 horas), são bem tolerados.

Em tratamento prolongado (acima de 30 dias), surgem efeitos adversos limitantes da efetividade nas doenças crônicas. Por isso, a terapia corticóide fica reservada a situações nas quais comprovou sua real eficácia ou em casos de falha terapêutica com agentes mais inócuos.[67] Como moduladores da reação imunitária, esses compostos alteram predominantemente subpopulações de linfócitos. O efeito sobre a síntese de anticorpos depende da espécie e parece ser menos significativa na humana. Acredita-se que seus marcados efeitos em doenças da imunidade devem-se mais ao bloqueio da resposta inflamatória do que à inibição da reação imunitária. As doses necessárias costumam ser superiores às que determinam efeitos antiinflamatórios. As propriedades farmacológicas de todos os corticóides são as mesmas, quer se traduzam como efeitos benéficos ou adversos[66].

Seja por sua ação anti-inflamatória ou anti-imunitária, os corticóides são amplamente empregados em uma série de doenças, sistêmicas e locais (quando se faz uso tópico). Assim são usados em doenças reumáticas, rejeição a transplantes, neoplasias (terapia adjuvante), doenças autoimunes, manifestações alérgicas imediatas e outras emergências (por ex.: choque séptico). Em geral, não há dúvida sobre a eficácia desses agentes, embora seu uso tenha iniciado previamente à análise de evidências e permaneça empírico em algumas indicações.

Estudos contemporâneos comparam diferentes representantes ou esquemas de administração, buscando a incidência de efeitos adversos sob determinadas condições e analisando desfechos ainda não examinados. As doses anti-imunitárias (1 mg/kg/dia) são maiores do que as anti-inflamatórias. Dentre os efeitos adversos sistêmicos da corticoterapia crônica, os mais relevantes são indução de diabetes e osteoporose, miopatia proximal, predisposição a infecções, doença péptica, manifestações psiquiátricas, alterações oculares, ganho de peso, síndrome de Cushing, sintomas de deficiência adrenal (na retirada rápida após uso prolongado) e contraposição a tratamento anti-hipertensivo.

Para uso sistêmico prolongado, os mesmos representantes estão indicados, porém algumas precauções devem ser tomadas a fim de diminuir a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a incidência de efeitos indesejáveis conseqüentes. Os cuidados incluem uso das menores doses cabíveis, pelo menor tempo possível, em administração única matinal (há maior supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em administração noturna), em terapia de dias alternados ou em pequenos cursos intermitentes. Na gravidez, afora a indicação de profilaxia de síndrome respiratória aguda do recém-nascido, prednisona é preferível porque se inativa em 88% ao cruzar a placenta. Não há evidências de efeitos teratogênicos associados a glicocorticóides. O uso de doses inferiores a 40 mg/dia em puérperas que amamentam não causa problemas ao lactente[68]. Para evitar sintomas de retirada, a suspensão dos glicocorticóides deve ser gradual quando a terapia foi de altas doses (mais de 40 mg/dia) ou por tempo prolongado (mais de 3 semanas) ou em cursos repetidos em curto prazo[69].

Há disponibilidade de variadas formas farmacêuticas de diferentes glicorticóides: creme, pomada, colírio, aerossol, solução para inalação, solução otológica, solução capilar, comprimido, solução oral e pó para solução injetável.

Dexametasona tem longa duração de ação e suprime eficientemente a secreção de cortisol por 24 horas. Não se aconselha a administração oral por tempo prolongado, devido à grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Um dos usos da preparação injetável é a administração espaçada por via intra-articular em processos inflamatórios das articulações. Associada a lidocaína é infiltrada em tendões, ligamentos e bursas.

Mostrou eficácia em meningite por H. influenzae em lactentes e crianças, reduzindo a perda de audição[70]. Administrada previamente à extubação em neonatos, reduziu a necessidade de reintubação[71]. Reduziu os índices de gravidade de crupe em 6 a 12 horas, mas não em 24 horas[72]. É necessário monitorar efeitos adversos (hirsutismo, por exemplo), mais comuns pela grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Prednisolona é corticosteróide de duração intermediária. Foi incluído por apresentar forma de solução oral, propiciando o uso em crianças com dificuldade de deglutir formas sólidas (como comprimidos de prednisona). Como prednisona, não suprime continuadamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Uma revisão sistemática[73] demonstrou superioridade de baixa dose de prednisolona por curto período comparada com placebo ou AINE no controle da atividade da artrite reumatóide. Um ensaio clínico mostrou benefício da prednisolona quando utilizada em baixas doses em artrite reumatóide[74]. Nas crianças está indicada em síndrome nefrótica, asma, epilepsia, artrite idiopática juvenil, doenças alérgicas e cardite reumática[75].

Prednisona é agente de duração intermediária (18 a 36 horas). É o corticosteróide mais testado em múltiplas doenças em que se faz necessário uso sistêmico prolongado. Em doses únicas matinais ou em dias alternados, propicia menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente diminuição de efeitos adversos.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

Simone Saad Calil

ATC/DDD

• H02AB06/10 mg

Apresentação

• Solução oral 1,34 mg/mL (equivalente a 1 mg de prednisolona/mL).

Indicações [28]

• Processos inflamatórios.
• Alergias e adjuvante em anafilaxia.
• Terapia adjuvante em quimioterapia antineoplásica.
• Imunossupressão em doenças da imunidade.
• Asma brônquica persistente grave e asma aguda.

Contra-indicações [8, 30, 35, 51]

• Hipersensibilidade a corticóides.
• Infecções sistêmicas não-tratadas.
• Vacinas com vírus vivos.

Precauções [8, 29, 30, 35, 51]

• Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática (ver anexo 8) e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, herpes simples, osteoporose, perfuração da córnea, glaucoma, epilepsia, psoríase,

hipotiroidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade a e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e estrongiloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Em corticoterapia prolongada ou doses elevadas a retirada deve ser feita em 9 a 12 meses.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 30, 35, 51]

Crianças

Processos inflamatórios e alérgicos
- De 0,1 a 2 mg/dia (4 a 60 mg/m2/dia), por via oral, divididos em 3 a 4 doses ao dia, se o tratamento for até 7 dias; em tratamentos de maior duração, as doses são preferencialmente únicas ao dia e matinais.

Imunossupressão em doenças da imunidade
- De 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal ou em dias alternados; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.
- Dose máxima 60 mg/dia.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda
- De 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 5 dias.
- Dose máxima: 40 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31, 51]

- Pico de concentração: 1 hora.
- Duração de efeito: 18 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: 2 a 4 horas.

Efeitos adversos [8, 29, 30, 35]

- Náusea, úlcera péptica (com perfuração), pancreatite aguda, dispepsia, distenção abdominal, candidíase digestiva.
- Miopatia proximal, osteoporose, osteonecrose asséptica óssea, fraturas de vértebras e de ossos longos, ruptura de tendão.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, irregularidades menstruais e amenorréia, hirsutismo, ganho de peso, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, aumento do apetite.
- Euforia, depressão, hipertensão intracraniana com papiledema em crianças (normalmente após retirada), insônia, psicose e agravamento de esquizofrenia e de epilepsia.
- Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, papiloedema, afinamento da córnea ou da esclera e exacerbação de doenças virais ou fúngicas nos olhos.
- Comprometimento na cicatrização, atrofia da pele, hematoma, estria, telangiectasia, acne.
- Outros efeitos adversos: ruptura do miocárdio após recente infarto do miocárdio, distúrbios de fluido e eletrólitos, hipopotassemia, leucocitose, reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), tromboembolismo, mal-estar e soluços.

Interações medicamentosas [30]

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.

- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes [29-31]

- Não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consultar o médico.
- Evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Ingerir com alimentos para evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 51]

- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15-30 ºC. Manter ao abrigo de luz e calor.

ATENÇÃO: este medicamento foi selecionado para uso em crianças pequenas que não tenham a possibilidade de ingerir formas sólidas.

PREDNISONA

Simone Saad Calil

ATC/DDD

- H02AB07/10 mg

Apresentação

- Comprimido 5 mg e 20 mg.

Indicações [28, 31]

- Processos inflamatórios.
- Alergias e adjuvante em anafilaxia.
- Terapia adjuvante em quimioterapia antineoplásica.
- Imunossupressão em doenças da imunidade.
- Asma brônquica persistente grave e asma aguda.

Contra-indicações [28, 30, 47, 51]

- Hipersensibilidade a corticóides.
- Infecções sistêmicas não-tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.

Precauções [28-31, 47, 51]

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática (ver anexo 8) e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, herpes simples, osteoporose, perfuração da córnea, glaucoma, epilepsia, psoríase, hipotiroidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e estrongiloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Em corticoterapia prolongada ou doses elevadas a retirada deve ser feita em 9 a 12 meses.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções

para reduzir riscos.
- Monitorar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicose sangüínea durante tratamento prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação (ver anexo 7).

Esquemas de administração [29, 30, 47, 51]

Adultos

Processos inflamatórios e alérgicos
- Iniciar com 5 a 60 mg/dia, por via oral, divididos em 1 a 4 doses (tratamentos até 7 dias).

Imunossupressão em doenças da imunidade
- Dar 1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda
- De 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 10 dias; dose máxima: 60 mg.

Crianças

Processos inflamatórios e alérgicos
- De 0,1 a 2 mg/dia, por via oral, divididos em 1 a 4 doses ao dia, se o tratamento for até 7 dias; em tratamentos de maior duração, as doses são preferencialmente únicas ao dia e matinais.

Imunossupressão em doenças da imunidade
- De 0,05 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda
- Dar 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 5 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31, 51]

- Pico de efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 18 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: prednisolona).
- Excreção: urina.
- Meia-vida: 2 a 3 horas.

Efeitos adversos [28-30]

- Náusea, úlcera péptica (com perfuração), pancreatite aguda, dispepsia, distenção abdominal, candidíase digestiva.
- Miopatia proximal, ruptura de tendão.
- Osteoporose, osteonecrose asséptica óssea, fraturas de vértebras e de ossos longos.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, irregularidades menstruais e amenorréia, hirsutismo, ganho de peso, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, aumento do apetite.
- Euforia, depressão, hipertensão intracraniana com papiledema em crianças (normalmente após retirada), insônia, psicose e agravamento de esquizofrenia e de epilepsia.
- Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, papiloedema, afinamento da córnea ou da esclera e exacerbação de doenças virais ou fúngicas nos olhos.
- Comprometimento na cicatrização, atrofia da pele, hematoma, estria, telangiectasia, acne.
- Outros efeitos adversos: ruptura do miocárdio após recente infarto do miocárdio, distúrbios de fluido e eletrólitos, hipopotassemia, leucocitose, reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), tromboembolismo, mal-estar e soluços.

Interações medicamentosas [30]

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico,

talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes [29-31, 47]
- Não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consultar o médico.
- Evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Ingerir com alimentos para evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 47, 51]
- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15 e 30 ºC. Manter ao abrigo de luz e calor.

ATENÇÃO: os efeitos adversos associam-se ao uso prolongado e à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, podendo ser minorados pelo emprego de doses únicas matinais ou na administração em dias alternados.

2.3 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DE DOENÇA EM DISTÚRBIOS REUMATÓIDES E ADJUVANTE

Este grupo inclui anti-inflamatórios potencialmente capazes de alterar o curso natural de doença ou processo inflamatório. Os medicamentos têm latência e duração de efeito prolongadas, o que justifica serem chamados de longa ação. Ao lado dos efeitos terapêuticos, acarretam significativa toxicidade. Nessa categoria de anti-inflamatórios se incluem agentes antimaláricos, colchicina, compostos de ouro, sulfassalazina, penicilamina, agentes imunomoduladores e anticorpos monoclonais. Há poucos estudos metodologicamente adequados que estabeleçam o valor desses anti-inflamatórios em todas as indicações propostas.

É provável que a eficácia seja de difícil comprovação devido ao grande número de pacientes que abandona o tratamento por efeitos adversos. Como a toxicidade desses fármacos é freqüente e, muitas vezes, intensa, não se constituem em primeira escolha para tratamento das doenças reumáticas. Seu uso só se justifica quando há nítida e progressiva destruição articular ou quando sintomas não se controlaram com anti-inflamatórios menos tóxicos. Para que um medicamento desses possa ser empregado, seu potencial em sustar a doença deve ser evidente[10]. Para adequada seleção medicamentosa é imprescindível acurado diagnóstico, pois há muitos tipos de doenças artríticas e mais de uma forma pode ocorrer no mesmo paciente. Em artrite reumatóide, há estudos que mostram benefício com introdução precoce desses medicamentos, bem como com associações entre eles, apesar de sua toxicidade. Metanálise de 36 estudos mostrou que a combinação desses agentes é

mais eficaz que a monoterapia, com leve aumento de risco de toxicidade. As combinações que evidenciaram maior razão de eficácia/toxicidade foram metotrexato mais sulfassalazina ou antimaláricos e metotrexato mais inibidores dos receptores do fator de necrose tumoral[76].

Folinato de cálcio corresponde ao sal cálcico do ácido folínico e foi incluído por sua capacidade de exercer efeito corretivo sobre o antagonismo ao metabolismo de ácido fólico induzido por metotrexato. Em revisão Cochrane[77] de sete estudos realizados em pacientes com artrite reumatóide, ácido folínico reduziu em 43% os efeitos orais e gastrintestinais associados ao uso de metotrexato, enquanto ácido fólico o fez em 79%. Não houve diferenças em parâmetros de atividade da doença tanto com ácido fólico como ácido folínico comparativamente ao placebo. Ácido folínico é mais caro que ácido fólico.

FOLINATO DE CÁLCIO

Maurício Fábio Gomes

ATC/DDD
- V03AF03/60 mg

Sinonímia
- Leucovirina cálcica.

Apresentações
- Comprimido 15 mg.
- Pó para solução injetável 50 mg (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).
- Solução injetável 3 mg/mL (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).

Indicações [28-31]
- Resgate de toxicidade de agentes antifólicos.
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato (quando terapia oral não for possível).
- Câncer colorretal avançado (combinado com fluoruracila).

Contra-indicações [8, 28-30, 78]
- Injeção intratecal de folinato de cálcio.
- Hipersensibilidade ao folinato de cálcio.
- Anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas devidas à deficiência de vitamina B_{12}.
- Tratamento de câncer colorretal em pacientes pediátricos.

Precauções [29, 30, 78]
- Cautela se houver anormalidades no sistema nervoso central (em combinação fluoruracila).
- Não iniciar ou continuar o uso de folinato de cálcio associado à fluoruracila em paciente com sintomas de toxicidade gastrintestinal de qualquer gravidade; esperar até que os sintomas tenham sido resolvidos.
- Cautela ao utilizar a combinação de folinato de cálcio com fluoruracila pela maior suscetibilidade à toxicidade gastrintestinal.
- Pode aumentar a freqüência de convulsões em pacientes pediátricos susceptíveis.
- Pode aumentar a freqüência de convulsões em pacientes susceptíveis.
- Insuficiência renal (ver anexo 9).
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração 30, 31

Adultos e crianças

Efeito corretivo (resgate) por uso de agentes antifólicos

- 15 mg (equivalentes a 10 mg/m^2 de ácido fólico), por vias oral, intravenosa ou intramuscular, a cada 6 horas.
- no caso de terapêutica com metotrexato, até que a concentração plasmática deste fármaco fique abaixo de 0,01 micromol.
- aumentar a dose para 100 mg/m^2, por via intravenosa, a cada 3 horas, se as concentrações plasmáticas de 24 horas da creatinina estiverem 50% acima do normal e as do metotrexato acima de 5 micromoles ou acima de 0,9 micromoles em 48 horas.

Anemia megaloblástica

- 1 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, diariamente.

Adultos

Câncer colorretal avançado

- Dar 200 mg/m^2, por via intravenosa lenta (3 minutos), seguidos de fluoruracila 370 mg/m^2/dia, por via intravenosa, por 5 dias. Repetir a cada 4 semanas por 2 ciclos e seguir a cada 4 a 5 semanas com a dose ajustada de acordo com a tolerância do paciente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Pico de concentração: varia com a dose e a forma farmacêutica.
- Metabolismo: no organismo pela enzima diidrofolato redutase para formar metabólito ativo.
- Excreção: renal (80 a 90%) e fecal (5 a 8%).

Efeitos adversos [8, 28-31]

- Diarréia, náusea, vômitos, estomatites.
- Hipocalemia (65%).
- Fadiga.
- Reações alérgicas.
- Convulsões e/ou sincope (raro), insônia, agitação, depressão (raro).
- Febre após administração parenteral.

Interações medicamentosas [30]

- O uso concomitante com capecitabina pode resultar no aumento das concentrações de fluoruracila (metabólito da capecitabina) com conseqüente aumento de toxicidade.
- O uso concomitante com folinato de cálcio pode resultar na diminuição da concentração plasmática e eficácia de fenobarbital e primidona.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Recomendar que as ampolas de folinato de cálcio sejam guardadas no refrigerador (2 a 8 ºC).
- Notificar se for necessário utilizar medicamentos contento sulfa ou anticonvulsivantes.

Aspectos farmacêuticos [8, 29-31]

- Estocar os comprimidos em temperatura entre 15 e 25 ºC, ao abrigo de luz direta, calor e umidade.
- A solução injetável deve ser mantida em refrigerador (2 a 8 ºC), sendo permitida exposição a temperaturas entre 15 e 25 ºC durante o transporte; deve ser protegida de luz direta.
- Reconstituir frascos de 50 mg com água bacteriostática para injeção para obter concentração de 10 mg/mL; a solução poderá ser utilizada dentro de 7 dias da preparação; concentrações maiores de 10 mg/mL devem ser administradas imediatamente; para pacientes pediátricos (neonatos) usar água para injeção sem conservantes e administrar imediatamente.

- Compatível com soluções injetáveis de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% e Ringer lactato, com concentração final de folinato de 1 mg/mL; as mesmas devem ser utilizadas até 24 horas após o preparo.
- Incompatibilidades: droperidol, fluoruracila, foscarnete sódico, carboplatina, anfotericina B, lansoprazol, cloridrato de epirrubicina, pantoprazol sódico, quinupristina/dalfopristina, bicarbonato de sódio.

ATENÇÃO: o uso de folinato de cálcio em combinação com a fluoruracila deve ser feito com cautela, pois os efeitos tóxicos desta podem estar aumentados, especialmente em relação à mielossupressão e toxicidade gastrintestinal. As soluções de folinato de cálcio e fluoruracila não devem ser misturadas, pois isto determina formação de precipitado.

2.4 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

A crise aguda de gota resulta da reação inflamatória induzida por depósitos de cristais de urato de sódio em uma articulação de indivíduos com hiperuricemia. Para reduzir intensidade e duração da dor e perda de função, têm sido preconizados colchicina, anti-inflamatórios esteróides e não-esteróides (AINE). Revisão do Clinical Evidence[79] propõe que são desconhecidos os reais benefícios dessas intervenções na gota aguda. Embora muito utilizados, a eficácia dos AINE em reduzir dor e inflamação na crise não está definida, e eles se associam a riscos gastrintestinais aumentados. Também se desconhece se administração intra-articular ou oral de corticosteróides melhora os sintomas da gota aguda.

Embora amplamente usada por muitos anos, não se definiu se colchicina oral melhora os sintomas agudos de gota. Seu emprego é limitado pela alta incidência de efeitos adversos. Revisão Cochrane[80] de um ensaio clínico, colchicina foi comparada a placebo em pacientes com crise de gota, mostrando 34% de redução de dor (NNT = 3) e 30% de redução de sinais inflamatórios articulares (NNT = 2). Todos os participantes em uso do fármaco apresentaram diarréia e vômitos (NND = 1). Pela eficácia marginal e a alta incidência de efeitos adversos, colchicina vem sendo abandonada, em detrimento dos AINE. Embora não haja estudos comparativos, AINE são mais bem tolerados e têm efeitos terapêu- ticos mais previsíveis que colchicina. Todos os representantes dos AINE têm eficácia similar. Em pacientes com contra-indicações a AINE, corticosteróides intra-articulares e sistêmicos podem ser administrados. Para prevenir a recorrência das crises em um ano e a gravidade das crises, foram propostos trata- mentos por seis meses com alopurinol ou sulfimpirazona, cuja eficácia também não foi determinada. Também se desconhece se colchicina poderia evitar novas crises, mas pode reduzir o risco de uma crise em pessoa que inicia o tratamento com alopurinol[79]. Também não se definiu a eficácia de medidas não-medicamentosas, como redução de peso e da ingestão de álcool e produtos dietéticos com purina para prevenir novos ataques[79].

Alopurinol interfere nos passos terminais da biossíntese do ácido úrico, por inibição da xantina oxidase. É especialmente usado quando há disfun-

ção renal ou cálculos de urato em que agentes uricosúricos não podem ser empregados. Só é administrado fora dos ataques agudos. As manifestações agudas são tratadas com analgésicos. O tratamento é continuado indefinidamente. Se em seu início ocorrer precipitação de nova crise de gota, não precisa ser suspenso. Não está indicado em hiperuricemia assintomática. Alopurinol continua a ser a terapia mais eficaz em reduzir a uricemia.

Ibuprofeno foi o AINE escolhido por apresentar melhor perfil de efeitos adversos, sobretudo gastrintestinais.

ALOPURINOL

Aline Lins Camargo

ATC/DDD

- M04AA01/400 mg

Apresentação

- Comprimidos de 100 mg e 300 mg.

Indicações [8, 28-31]

- Profilaxia da gota.
- Profilaxia de cálculo renal de ácido úrico e oxalato de cálcio associado à hiperuricosúria.
- Profilaxia de hiperuricemia associada à quimioterapia antineoplásica.

Contra-indicações [28-31]

- Gota aguda.
- Hipersensibilidade ao alopurinol ou qualquer componente da formulação.

Precauções [8, 28-31]

- Assegurar ingestão adequada de líquidos de 2 a 3 litros/dia.
- Interromper tratamento se ocorrer *rash* cutâneo.
- Insuficiência renal (ver anexo 9) e hepática (ver anexo 8).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [8, 28-31, 35]

Adultos

Profilaxia da gota

- Dose inicial: 100 mg/dia, por via oral, em dose única, preferencialmente após alimentos. Dose máxima: 800 mg/dia.
- Dose de manutenção: 100 a 300 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 a 3 doses. Em condições graves: 400 a 600 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 a 3 doses.
- Iniciar 2 a 3 semanas após ataque agudo ter sido controlado.
- Terapia com alopurinol deve ser continuada indefinidamente.
- Uso irregular pode levar a aumento dos níveis séricos de uratos.

Profilaxia da hiperuricemia

- De 600 a 800 mg/dia, por via oral; iniciar de 12 horas a 3 dias antes do tratamento para o câncer e continuar por 7 a 10 dias após.

Prevenção de cálculo de oxalato de cálcio recorrente

- De 200 a 300 mg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em duas a três doses. Dose máxima: 300 mg/dose.

Crianças

Profilaxia da hiperuricemia

- De 10 a 20 mg/kg/dia, fracionados em 2 a 3 doses.
- Dose máxima/dia: 400 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-]

- Início de efeito: 2 a 3 dias.
- Pico do efeito: 1 a 3 semanas.
- Pico de concentração plasmática: 0,5 a 2 horas.
- Duração de efeito: as concentrações séricas de ácido úrico usualmente retornam aos valores pré-tratamento 1 a 2 semanas após suspensão da terapia.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: oxipurinol).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas.
- Excreção: renal (76% como oxipurinol, 12% em forma inalterada).

Efeitos adversos [8, 28-30]

- Prurido, *rash* cutâneo (1,5%), síndrome de Stevens-Johnson (menos freqüente).
- Náusea (1,3%), vômitos (1,2%).
- Insuficiência renal (1,2%).
- Vasculite.
- Dor de cabeça.
- Sonolência.
- Alopecia.
- Agranulocitose (menos freqüentes), anemia (menos freqüentes), anemia aplásica (menos freqüentes), trombocitopenia (menos freqüentes).
- Mielossupressão (menos freqüentes).
- Hepatotoxicidade (menos freqüentes).

Interações medicamentosas [8, 28-30]

- Alopurinol aumenta o efeito de: azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina, clorpropamida, anticoagulantes orais, vidarabina, ciclosporina.
- Aumento das reações de hipersensibilidade com: inibidores da enzima conversora de angiotensina, ampicilina, amoxicilina.
- Hidróxido de alumínio pode reduzir a efetividade do alopurinol.
- Vitamina C aumenta a formação de cálculo devido à acidificação urinária.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Evitar ingestão de bebidas alcoólicas e de alimentos ricos em purina como anchovas, sardinhas, fígado, rim, lentilha.
- Orientar para tomar o medicamento após as refeições para evitar desconforto estomacal.
- Reforçar a necessidade da ingestão hídrica abundante, cerca de 10 a 12 copos de líquidos por dia.
- Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.

Aspectos farmacêuticos [29]

- Os comprimidos devem ser armazenados em frascos bem fechados, à temperatura entre 15 a 30 °C, em locais secos e protegidos da luz.
- Preparação extemporânea: triturar comprimidos para fazer uma suspensão a 5 mg/mL em xarope simples; estável por 14 dias sob refrigeração.

IBUPROFENO

(ver página 26)

3.

Antialérgicos e medicamentos usados em anafilaxia

Lenita Wannmacher

Várias são as entidades clínicas com substrato alérgico, tais como rinoconjuntivite alérgica, asma alérgica (extrínseca), dermatite atópica, urticária e angioedema, anafilaxia e alergia a medicamentos (ácido acetilsalicílico e outros AINE, penicilinas, anfotericina B, polimixina B, morfina, contrastes radiológicos, heparina, bloqueadores neuromusculares periféricos e muitos outros), alimentos, vacinas, produtos do sangue, picadas de insetos e poluentes ambientais. A variável gravidade afeta morbidade, mortalidade e qualidade de vida, em diferentes graus. Em termos epidemiológicos, a alergia tem proporções de problema de saúde pública. As alergias se classificam pela rapidez com que se instalam após o contato com o alérgeno, apresentando manifestações clínicas variáveis (ver quadro 2)[81].

Quadro 2 . Classificação e caracterização das reações alérgicas

Reação alérgica	Início (horas)	Manifestações
Imediatas	0-1	Anafilaxia; hipotensão ou choque; angioedema (inclusive de laringe); urticária; broncoespasmo.
Aceleradas	1-72	urticária; angioedema (inclusive de laringe); broncoespasmo.
Tardias	> 72	Erupções morbiliformes; urticária-angioedema; nefrite intersticial; anemia hemolítica; neutropenia; trombocitopenia; doença do soro; síndrome de Stevens- Johnson; artralgia; febre (isolada); dermatites; vasculite de hipersensibilidade; infiltrado pulmonar.

Várias são as substâncias endógenas envolvidas na alergia: histamina, substância lenta da reação anafilática, leucotrienos etc. A anafilaxia (choque histamínico ou anafilático) e outras formas de alergia de tipo imediato, mediadas por IgE (reações anafilactóides), devem-se à liberação maciça de histamina, levando a vasodilatação e broncoconstrição marcadas.

Para controle das alergias, propõem-se medidas não-medicamentosas (redução de exposição aos alérgenos), fundamentalmente preventivas, e medicamentosas, imunoterapia e cirurgia[81].

A classificação dos medicamentos antialérgicos é mostrada no Quadro 1081, incluindo antagonistas específicos das substâncias indutoras e seus antagonistas fisiológicos, direcionados ao controle das manifestações clínicas por eles acarretadas.

Quadro 3 . Classificação dos medicamentos antialérgicos

Antagonistas dos receptores H (anti-histamínicos propriamente ditos): prometazina, dexclorfeniramina, loratadina.
Estabilizadores de membrana de mastócitos: cromoglicato e nedocromila.
Vasoconstritores e descongestionantes (agonistas alfa-adrenérgicos): epinefrina, efedrina, fenilefrina.
Glicocorticóides: prednisona, beclometasona, hidrocortisona. Anticolinérgicos: brometo de ipratrópio.
Antileucotrienos: montelucaste, zafirlucaste.

Antagonistas histamínicos[82]

Os anti-histamínicos clássicos bloqueiam receptores H_1 que estão envolvidos na resposta imune. Têm utilidade em manejo de reações de hipersensibilidade imediata e no antagonismo aos efeitos de histamina anormalmente elevada no organismo. Sua ação preventiva é mais marcada que a curativa. Essa última é limitada, pois grandes quantidades de histamina já foram liberadas (aumento do agonista nos receptores) quando o processo alérgico já se instalou e também porque estímulos antigênicos desencadeiam reações não mediadas por histamina. Além disso, as limitações de dosagem impedem que se atinjam altas concentrações no receptor, necessárias para competir com a histamina já liberada. Os anti-histamínicos H_1 são classificados de acordo com sua seletividade. Os menos seletivos (prometazina, hidroxizina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, cetotifeno, dimenidrinato, difenidramina, ciproeptadina) caracterizam-se por apresentar sedação e efeitos anticolinérgicos e orexígenos, muitas vezes limitantes do uso clínico. Os novos anti-histamínicos (cetirizina, loratadina, mizolastina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, desloratadina) têm maior seletividade e menos efeitos adversos. Em altas doses, alguns antagonistas, como loratadina, também exercem inibição não-competitiva[83]. Existem antagonistas H para uso tópico e sistêmico. Embora os vários representantes sejam equivalentes terapeuticamente, os pacientes têm respostas individuais diversas aos antagonistas. Outros antagonistas histamínicos são cromoglicato e nedocromila que impedem liberação de histamina e outros autacóides (inclusive leucotrienos) de mastócitos pulmonares e de outras localizações durante reações alérgicas imediatas (mediadas por IgE). Respostas induzidas por compostos estimuladores da secreção de histamina também são inibidas. A utilização de cromoglicato no tratamento de manutenção de asma brônquica persistente em crianças não mais persiste nos dias atuais, pela maior eficácia e aceitável segurança de corticóides inalantes neste contexto. Ainda é usado em rinite alérgica, alergias oculares e conjuntivite papilar gigante decorrente do uso de lentes de contato.

Vasoconstritores e descongestionantes[81]

Nos processos alérgicos liberam-se substâncias vasoativas que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, edema e congestão. Para se contrapor a esses efeitos, empregam-se agonistas alfa-adrenérgicos tópicos e sistêmicos (epinefrina, pseudoefedrina, fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tetraidrozolina, xilometazolina) que causam vasoconstrição. Com isso diminuem congestão e obstrução nasais, edema de mucosa brônquica, secreções nasais e brônquicas, prurido e eritema em pele e mucosas, além de se contraporem à hipotensão das reações anafiláticas.

Corticosteróides[81]

O componente inflamatório está presente nos processos alérgicos, pelo que os glicocorticóides são os mais eficazes antialérgicos existentes, admitindo várias vias de administração (respiratória, oral, intramuscular, intravenosa) e preparações farmacêuticas (cremes, pomadas, colírios, aerossóis, soluções para usos sistêmico e tópico). Em alguns casos de rinite alérgica podem ser injetados diretamente na submucosa dos cornetos nasais. Causam vasoconstrição, diminuem permeabilidade capilar e resposta à estimulação colinérgica. Diferentes representantes são usados, na dependência de sítio

da alergia (de acordo com as formas farmacêuticas disponíveis), gravidade do processo e duração do tratamento (agudo ou crônico). Os corticóides tópicos, quando cabíveis, são preferi- dos aos sistêmicos, pela menor indução de efeitos adversos.

Anticolinérgicos[84]

Brometo de ipratrópio é anticolinérgico (parassimpaticolítico antinuscarínico) com efeito broncodilator, utilizado principalmente em asma e bronquite crônica. Também é utilizado em alguns casos de rinite crônica, atuando somente sobre a rinorréia, já que o estímulo para a hipersecreção das glândulas da submucosa do nariz é predominantemente colinérgico.

Antagonistas dos leucotrienos[84]

Antileucotrienos foram preconizados em rinite alérgica e asma brônquica. Bloqueiam os efeitos de leucotrienos cisteínicos que estão envolvidos na congestão nasal durante a fase tardia da resposta alérgica, mas não parecem influir em rinorréia, prurido e espirros, o que compromete sua ação na rinite alérgica. Na asma persistente leve e moderada, não se mostraram mais eficazes que corticosteróides de inalação, pelo que são considerados apenas como medicamentos coadjuvantes.

Dexclorfeniramina é antagonista H_1, menos sedativa, mas que ainda possui a propriedade de penetrar no SNC, pelo que, além de seus efeitos antialérgicos, pode ser usada para diminuir a ansiedade em crianças e idosos.

Loratadina mantém a atividade anti-H_1, mas apresenta menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos que representantes mais antigos, por isso induzindo mais adesão a tratamento[8, 81, 85]. Mostra benefício definido em urticária crônica e benefício provável em rinoconjuntivite alérgica, anafilaxia e reações anafilactóides, dermatite atópica, prurido na gravidez, cinetose e vertigem[85]. Por ter meia-vida longa, pode ser administrada uma vez ao dia. Em relação a outros representantes piperidínicos, tem a vantagem de não induzir arritmias cardíacas e de ter custo de tratamento mais acessível.

Beclometasona é usada por via respiratória, sendo o agente de escolha no tratamento intercrises de asma brônquica persistente. A melhoria dos sintomas ocorre cerca de três a sete dias após início do tratamento. Apresenta a mesma eficácia que budesonida e fluticasona, administradas pela mesma via[2]. Causa menos efeitos adversos do que o uso sistêmico. Devem-se evitar altas doses por inalação. Em solução nasal, também é eficaz em rinite alérgica[86].

Prednisona é corticosteróide de ação intermediária, com propriedades anti-inflamatória e imunossupressora, sendo preferencialmente usada em tratamentos prolongados, pelo menor potencial de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Prednisolona é corticosteróide de ação intermediária, com propriedades anti-inflamatória e imunossupressora, selecionado em forma líquida para uso em crianças com dificuldade de ingerir comprimidos de prednisona

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 43)

LORATADINA

Simone Saad Calil

ATC/DDD

- R06AX13/10 mg

Apresentações

- Comprimido 10 mg.
- Xarope 1 mg/mL.

Indicação [8, 29, 30, 35]

- Alívio de sintomas de alergia.

Contra-indicações [8, 29, 30, 35]

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Porfiria.
- Recém-nascidos e prematuros.

Precauções [8, 29-31, 35]

- Devido aos efeitos anticolinérgicos, cautela em pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante, obstrução piloroduodenal.
- Cautela em pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, disfunção hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9), doença cardiovascular.
- Crianças e idosos apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal.
- Não há evidência de eficácia e segurança em crianças com menos de 2 anos.
- Lactação (ver anexo 6).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 29-31, 35]

Adultos e crianças a partir de 6 anos

- Dar 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Crianças com 2-5 anos

- Dar 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Diminuição da função renal (depuração de creatinina endógena inferior a 30 mL/minuto) e disfunção hepática.
- Dar 10 mg, em dias alternados (adultos).
- Dar 5 mg, em dias alternados (crianças entre 2 a 5 anos).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- A ingestão concomitante de alimentos pode aumentar a absorção em 40%.
- A ingestão deve ser em jejum em caso de disfunção hepática.
- Em idosos, a taxa de absorção e o pico plasmático são cerca de 55% maiores do que em jovens.
- Início de efeito: 1 a 3 horas.
- Pico de efeito: 8 a 12 horas.
- Duração de efeito: 24 horas.
- Meia-vida: 8,4 horas.
- Biotransformação: hepática.
- Excreção: urinária e fecal.

Efeitos adversos [8, 28-31, 35]

- Sonolência, cefaléia, confusão, convulsões, efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, vertigem.
- Tremor.
- Debilidade psicomotora.
- Retenção urinária.
- Visão borrada.
- Reações de hipersensibilidade, dermatite de contato, *rash* cutâneo.
- Icterícia.
- Distúrbios sangüíneos.
- Efeitos cardiovasculares, hipotensão.
- Distúrbios gastrintestinais, ressecamento da boca.
- Depressão respiratória.
- Fotossensibilidade.
- Disfunção hepática.
- Ototoxicidade.

Interações medicamentosas [30]

- Amiodarona: recomenda-se realização de eletrocardiograma antes e após a primeira dose. Se for observado prolongamento do intervalo QT, deve-se interromper o uso da loratadina e monitorizar o ritmo cardíaco.

Orientações aos pacientes [29]

- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica e a xerostomia.
- Recomendar a interrupção do uso uma semana antes da realização de testes de pele com alergênios, pois podem ocorrer resultados falso-negativos.
- Recomendar a ingestão de maior quantidade de líquidos para reduzir possibilidade de ocorrer constipação e retenção urinária.
- Reforçar, especialmente a crianças e idosos, a importância de notificar comportamento e reações características de efeitos antimuscarínicos e ototóxicos.
- Alertar para observar lactentes, devido ao risco de sedação.

Aspectos farmacêuticos [29,30]

- Deve-se armazenar a temperatura entre 2 e 30 ºC.
- Manter em recipiente bem fechado, longe de calor e luz direta.
- Não congelar (xarope).

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Simone Saad Calil

ATC/DDD

- R06AB02/6 mg

Apresentações

- Comprimido 2 mg.
- Solução oral ou xarope 0,4 mg/mL.

Indicações [8, 28-31, 35]

- Alívio dos sintomas de alergia.
- Coadjuvante no tratamento de reações anafiláticas.

Contra-indicações [29, 30, 35]

- Hipersensibilidade a qualquer anti-histamínico.
- Crianças menores de 2 anos, principalmente neonatos.

- Uso concomitante com inibidores da monoamino oxidase e anticoagulantes.

Precauções [8, 28-30, 35]

- Devido aos efeitos anticolinérgicos, cautela em pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante, obstrução piloroduodenal.
- Cautela em pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, disfunção hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9), doença cardiovascular.
- Crianças e idosos apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal.
- A pressão arterial dos pacientes deve ser monitorizada.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [29-31]

Adultos

- Dar 2 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 12 mg/dia.

Crianças

- De 2 a 5 anos: 0,5 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 3 mg/dia.
- De 6 a 11 anos: 1 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 6 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Início de efeito: 15 a 60 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 6 horas.
- Duração de efeito: 4 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 14 a 25 horas.
- Metabolismo: hepática.
- Excreção: renal (50%) e fecal (1%).

Efeitos adversos [8, 28-31, 35, 51]

- Sonolência, confusão, cefaléia, convulsões, efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, vertigem, tremor.
- Xerostomia.
- Debilidade psicomotora.
- Retenção urinária.
- Visão borrada.
- Reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo.
- Icterícia.
- Fotossensibilidade.
- Distúrbios sangüíneos.
- Efeitos cardiovasculares, hipotensão.
- Distúrbios gastrintestinais.
- Ressecamento da boca.
- Depressão respiratória.
- Dermatite de contato.
- Disfunção hepática.
- Ototoxicidade.

Interações medicamentosas [8, 28-30]

- Potencialização dos efeitos sedativos: opióides, fenotiazinas, barbitúricos, álcool, antidepressivos, anticonvulsivantes e outros depressores do sistema nervoso central.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica e a xerostomia.
- Recomendar a ingestão de maior quantidade de líquidos para reduzir possibilidade de ocorrer constipação e retenção urinária.

- Orientar para a interrupção do uso 2 dias antes de realizar testes cutâneos com alergênios, devido à possibilidade de obtenção de resultados falso-negativos.
- Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Recomendar o uso de protetor solar devido ao risco de fotossensibilização.
- Reforçar, especialmente a crianças e idosos, a importância de notificar comportamento e reações características de efeitos antimuscarínicos e ototóxicos.
- Alertar para observar lactentes, devido ao risco de sedação.
- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas e outros depressores durante o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos [29-31]

- Deve-se armazenar a temperatura entre 15 a 30 ºC.
- Manter ao abrigo de umidade e luz, em recipiente bem fechado.
- Proteger de congelamento (xarope).

PREDNISONA

(ver página 45)

4.

Anti-infectantes

Lenita Wannmacher

4.1 ANTIBACTERIANOS

O uso de antibióticos, tanto hospitalar quanto ambulatorial, é fortemente influenciado por fatores culturais e econômicos, além de seguir as considerações microbiológicas. Muitos desses fatores favorecem o uso abusivo e irracional de antibióticos[87]. A prevalência das infecções e o conseqüente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de prescrição, relacionados à incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico. Há problemas de indicação, seleção e prescrição de antimicrobianos. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos. É comum o não reconhecimento de que antimicrobianos são medicamentos específicos e, portanto, só eficazes para determinados agentes infecciosos.

A racionalidade biológica do uso de antimicrobianos é sustentada por sua eficácia in vitro, pressupondo-se que se reproduza em pacientes, até mesmo antes de esses adquirirem uma infecção (antibioticoprofilaxia). Eficácia microbiológica corresponde à capacidade de um antibacteriano eliminar (efeito bactericida) ou inibir a multiplicação das bactérias (efeito bacteriostático). Medem-se essas propriedades mediante indicadores – concentração bactericida mínima e concentração inibitória mínima – obtidos por meio de métodos microbiológicos[87]. Acredita-se existir correlação entre eficácia em laboratório e resposta clínica. No entanto, quer para objetivos individuais, quer para avaliação epidemiológica, eficácia microbiológica constitui somente indicador na decisão de escolher antimicrobianos. Pode haver maior atividade in vivo, devido à obtenção de concentrações mais elevadas em determinados fluidos orgânicos e à presença de defesas do hospedeiro. Menor atividade in vivo ocorre por existência de barreiras à chegada do antimicrobiano ao sítio da infecção, acúmulo de secreções, condições variadas de pH do meio, entre outras. Por isso, a avaliação dos antimicrobianos requer investigação comparativa nos pacientes com a doença que se quer tratar. Assim, ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas têm proliferado na última década, enfocando a utilidade dos antimicrobianos em diferentes doenças infecciosas. Lamentavelmente, não há sugestão de que as evidências construídas influenciem a prática médica[88], mostrando que os profissionais não acessam as informações baseadas em evidências[89]. Na questão dos antibióticos, as evidências podem diferir em áreas geográficas diferentes, de acordo com diversificados padrões de sensibilidade e resistência locais.

A rápida emergência de resistência adquirida constitui preocupação mundial, sendo objeto das mais atuais publicações sobre antimicrobianos90. Estes constituem os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas[91]. A chamada pressão antibiótica – referente à relação entre extensão de uso de antibióticos e seleção de cepas resistentes – é assunto polêmico[92]. O contínuo uso de antimicrobianos tem aumentado a resistência de várias bactérias a antimicrobianos comuns. A contenção da resistência somente será alcançada mediante o uso racional de antimicrobianos em medicina humana e uso não-humano. Mas medidas de contenção nem sempre levam a menores custos, e o uso de outros antimicrobianos pode ter impacto negativo nos desfechos clínicos.

Face ao risco de efeitos adversos e de aumentada resistência, só se justifica a antibioticoterapia quando feita apropriadamente. Tanto na atenção clínica individual quanto em saúde pública é necessário atentar para boas práticas de seleção e prescrição de antimicrobianos.

Medicamentos antimicrobianos são classificados em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, anti-helmínticos e antivirais. Antibacterianos são divididos em antibióticos, sintetizados por fungos, e quimioterápicos, produzidos em laboratório. Os primeiros ainda predominam, mas freqüentemente são manipulados quimicamente (semi-sintéticos). A denominação de antibióticos prevalece na prática clínica diária, independentemente da origem natural ou sintética.

4.1.1 PENICILINAS

Penicilinas[93] são antimicrobianos betalactâmicos, de origem natural ou sintética, que, em conjunto, cobrem o tratamento específico da maioria das infecções correntes. São bactericidas. Distribuem-se amplamente no organismo, exceto no sistema nervoso central, exceto quando as meninges estão inflamadas. Apresentam baixa toxicidade em doses terapêuticas e têm possibilidade de uso em gravidez e lactação. Sua desvantagem é a indução de reações de hipersensibilidade. No Brasil, investigar a história de alergia prévia às penicilinas é a forma mais eficaz para se prevenir a ocorrência de graves reações de hipersensibilidade. Incluíram-se na Rename representantes de quase todos os subgrupos das penicilinas.

Amoxicilina é aminopenicilina de amplo espectro, com rápida absorção digestiva, atingindo pico sérico mais alto e com menor latência. Ao contrário da ampicilina, a absorção não é afetada pela presença de alimentos no estômago. Além do tratamento de inúmeras infecções causadas por microorganismos suscetíveis, também é o medicamento de escolha para profilaxia oral de endocardite bacteriana.

Amoxicilina+clavulanato de potássio é associação que aumenta o espectro, porque o ácido clavulânico inibe a betalactamase, enzima bacteriana que cinde o anel betalactâmico, inativando a penicilina. A associação reduz a resistência microbiana, ampliando o espectro de ação. Para não ser usada abusivamente e por ter maior custo, ficou restrita para combate a infecções causadas por bactérias resistentes a amoxicilina, especialmente Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis.

Benzilpenicilina ou penicilina G aparece em forma cristalina (sal potássico) que é uma solução pura para uso intravenoso. Sua associação com procaína e benzatina apresenta-se como suspensão para uso intramuscular, tendo duração de ação de 18-24 horas e 28 dias, respectivamente. A penicilina G é suscetível à inativação causada por betalactamases bacterianas. Também sofre inativação por ácido gástrico, o que determina o uso injetável.

AMOXICILINA

Silvio Barberato Filho/Simone Sena Farina/Helena de Oliveira Leite

ATC/DDD

- J01CA04/1000 mg

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Pó para suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações [28]

- Tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbias Gram negativas e enterobacteriáceas (de trato urinário, trato respiratório superior, infecções ginecológicas, infecções não-graves por Haemophilus influenzae, otite média, abscessos dentais e outras infecções orais, osteomielites).
- Profilaxia de endocardite bacteriana.
- Erradicação de Helicobacter pylori (esquema com claritromicina).

Contra-indicação [28, 30, 51]

- Hipersensibilidade a amoxicilina ou a outras penicilinas.

Precauções [28, 30, 31, 51]

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Insuficiência renal (ver anexo 9).
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [28, 30, 31, 51]

Adultos

Infecções causadas por microorganismos sensíveis

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 7 a 14 dias.
- Dar 3 g, por via oral, a cada 12 horas ou em dose única (infecções recorrentes de tratos respiratório e urinário, uretrites por Chlamidia, gonorréia).

Profilaxia de endocardite bacteriana

- Dar 2 g, por via oral, em dose única, 1 hora antes de procedimento cruento.

Erradicação de Helicobacter pylori

- Dar 1 g de amoxicilina, por via oral, a cada 12 horas, durante 10 dias, associado com claritromicina 500 mg e omeprazol 20 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Crianças

Infecções causadas por microorganismos sensíveis

- Mais de 10 dias de vida: 250 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Menos de 10 dias de vida: 125 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Sinusite: 80 a 90 mg/kg/dia, por via oral, a cada 8 ou 12 horas; máximo: 3 g/dia.
- Otite média: 40 mg/kg/dia, por via oral, a cada 8 horas; máximo 3 g/dia. Profilaxia de endocardite bacteriana
- Dar 50 mg/kg, por via oral, em dose única, 1 hora antes de procedimento cruento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 51]

- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- Pico da concentração plasmática: 1 hora para formulações líquidas e 2 horas para formulações sólidas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas, 3,7 horas (neonatos).
- Metabolismo: hepático (10%).
- Excreção: renal (60 a 75% em forma inalterada).
- Dialisável.

Efeitos adversos [8, 28-30, 51]

- Diarréia, náusea, vômito.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
- Anemia hemolítica, neutropenia.

- Nefrite.
- Doença do soro.
- Febre.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa, reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas [30, 51]

- Metotrexato: aumento da toxicidade pelo uso concomitante.
- Contraceptivos: uso concomitante com amoxicilina diminui a efetividade do contraceptivo, condicionando o uso de método contraceptivo adicional.
- Probenecida: uso concomitante com amoxicilina aumenta concentração plasmática e prolonga efeito de amoxicilina, sendo útil em administração de dose única.
- Varfarina: uso concomitante com amoxicilina pode resultar em risco aumentado de sangramento.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar que não há restrições quanto ao uso com alimentos nem em jejum.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.
- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após a primeira dose.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 51]

- Cada grama de amoxicilina sódica contém 2,6 mmol de sódio.
- Armazenar cápsulas, comprimidos ou pó para suspensão (antes da reconstituição) entre 15 e 30 ºC.
- Suspensão oral permanece estável por 7 dias à temperatura ambiente ou 14 dias sob refrigeração. Descartar 14 dias após a reconstituição.
- Proteger de calor, umidade e luz direta.

AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTÁSSIO

Silvio Barberato Filho/Fernando de Sá Del Fiol/ Helena de Oliveira Leite

ATC/DDD

- J01CR02/1000 mg

Apresentações

- Comprimido 500 mg + 125 mg.
- Suspensão oral 50 mg + 12,5 mg/mL.

Indicações [28, 29]

- Infecções causadas por bactérias resistentes à amoxicilina, especialmente bactérias produtoras de betalactamases (otites, sinusites, DPOC infectada).
- Infecções por Staphylococcus aureus sensível à meticilina.
- Infecções intra-abdominais causadas por enterococos, Bacteroides sp. e algumas enterobacteriáceas.

Contra-indicações [28, 30, 51]

- Hipersensibilidade a amoxicilina e outras penicilinas ou a ácido clavulânico.
- História de icterícia colestática ou disfunção hepática induzidas pela associação dos fármacos.

Precauções [28-30, 51]

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.

- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Cautela em pacientes com disfunção hepática (ver anexo 8) ou insuficiência renal (ver anexo 9).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [30, 51]

Adultos

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas, por 7 a 10 dias.

Crianças

- De 20 a 40 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 horas, ou 45 mg/kg/dia, fracionados a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 51]

- A associação dos fármacos não altera a absorção nem a farmacocinética de nenhum deles.
- Alimentos melhoram a absorção e diminuem a intolerância gastrintestinal.
- Pico de concentração: 40 a 120 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 1 hora.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (50 a 78% de amoxicilina e 25 a 40% de clavulanato são excretados inalterados nas primeiras 6 horas após a administração).
- Dialisável.

Efeitos adversos [28, 30, 51]

- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
- Diarréia, náusea, vômito.
- Hepatite.
- Anemia hemolítica, neutropenia.
- Nefrite.
- Doença do soro.
- Febre.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contato, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa, reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas [30, 51]

- Metotrexato: aumento da toxicidade pelo uso concomitante.
- Probenecida: uso concomitante com amoxicilina aumenta concentração plasmática e prolonga efeito de amoxicilina, sendo útil em administração de dose única.
- Varfarina: uso concomitante com amoxicilina pode resultar em risco aumentado de sangramento.

Orientações aos pacientes [30, 51]

- Orientar que não há restrições quanto ao uso juntamente com alimentos e para a ingestão no início das refeições de modo a aumentar a absorção do ácido clavulânico.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.
- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos [30, 51]

- Armazenar comprimidos abaixo de 25 ºC.
- Suspensão oral deve ser mantida sob refrigeração depois de aberto o frasco. Descartar 10 dias depois de aberto o frasco.

• Proteger de calor, umidade e luz direta.
• Evitar congelamento.

BENZILPENICILINA BENZATINA
Simone Sena Farina/Maria Inês de Toledo

ATC/DDD
• J01CE08/3600 (4800000 UI)
Apresentação
• Pó para suspensão injetável de 600.000 UI (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado). e 1.200.000 UI.
Indicações [28]
• Faringite estreptocócica, difteria, sífilis e outras infecções treponêmicas, profilaxia de febre reumática.
Contra-indicações [8, 28-30, 47, 51]
• História de hipersensibilidade a qualquer penicilina.
• Injeção intravenosa.
• Neuro-sífilis.
Precauções [8, 28-31, 47, 51]
• Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
• Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
• Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
• Pode haver resultado falso-positivo para glicose na urina, se for usado teste baseado em oxiredução.
• Insuficiência renal grave (ver anexo 9).
• Lactação.
• Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
Esquemas de administração [30, 47, 51]
Adultos
Faringites estreptocócicas
• Dar 1.200.00 UI, por via intramuscular, em dose única.
Sífilis primária
• Dar 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, em dose única, aplicada em dois sítios.
Sífilis tardia
• Dar 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, em dose única, aplicada em dois sítios, uma vez por semana, por 3 semanas.
Profilaxia da febre reumática
• Dar 1.200.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas ou 600.000 UI a cada 2 semanas.
Crianças
Faringites estreptocócicas
• Dar 600.000 UI, por via intramuscular, em dose única.
Sífilis primária
• Dar 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única, aplicada em dois sítios;

dose máxima: 2.400.000 UI.

Sífilis tardia

• Dar 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única, aplicada em dois sítios, uma vez por semana por 3 semanas; dose máxima: 2.400.000 UI. Sífilis congênita

• Abaixo de 2 anos de idade: 50.000 UI/kg, por via intramuscular profunda, em dose única. Dose máxima: 2.400.000 UI.

Profilaxia da febre reumática

• Dar 600.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas; dose máxima: 1.200.000 UI/dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 47, 51]

• Administração somente por via intramuscular.

Absorção lenta e gradual.

• Pico plasmático: 24 horas.
• Excreção: renal.
• Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
• Dialisável.

Efeitos adversos [8, 28-31, 47, 51]

• Dor local.
• Nefrite intersticial.
• Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo e anafilaxia.
• Anemia hemolítica, neutropenia.
• Doença do soro.
• Febre.
• Dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas [30]

• O uso concomitante de penicilinas e metotrexato pode aumentar a toxicidade do metotrexato.
• O uso concomitante de penicilinas e tetraciclinas pode reduzir a atividade antibacteriana.

Orientações aos pacientes [30, 31, 51]

• Orientar para aplicar calor no local se houver dor importante.

Aspectos farmacêuticos [29, 47, 51]

• Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C.
• Armazenar a suspensão reconstituída sob refrigeração, entre 2 e 8 °C.

BENZILPENICILINA PROCAÍNA+BENZILPENICILINA POTÁSSICA

Simone Sena Farina/Fernando de Sá Del Fiol

ATC/DDD

• J01CE30/300000 UI+100000 UI

Apresentação

• Suspensão injetável de 300.000 UI + 100.000 UI.

Indicações [28]

• Infecções causadas por bactérias sensíveis (faringoamigdalites, escarlatina, erisipela, pneumonias comunitárias, sífilis, tétano, leptospirose, gangrena gasosa e actinomicose).

Contra-indicações [8, 28-30, 47, 51]

• História de hipersensibilidade a qualquer penicilina.

• Injeção intravenosa.

Precauções [8, 28-31, 47, 51]

• Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
• Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
• Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
• Pode haver resultado falso-positivo para glicose na urina, se usado teste baseado em oxiredução.
• Insuficiência renal grave (ver anexo 9).
• Lactação (ver anexo 7).
• Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [30, 47, 51]

Adultos

Infecções causadas por bactérias sensíveis

• De 400.000 a 800.000 UI, por via intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Crianças

Infecções causadas por bactérias sensíveis

• Dar 400.000 UI, por via intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 47, 51]

• Administração somente por via intramuscular.
• Absorção lenta e gradual.
• Pico plasmático: 18 horas.
• Excreção: renal.
• Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
• Dialisável.

Efeitos adversos [8, 28-31, 47, 51]

• Nefrite intersticial.
• Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
• Anemia hemolítica, neutropenia.
• Doença do soro.
• Febre.
• Dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas [30]

• Uso concomitante de penicilinas e metotrexato pode aumentar a toxicidade do metotrexato.
• Uso concomitante de penicilinas e tetraciclinas pode reduzir a atividade antibacteriana.

Orientações aos pacientes [30, 31, 51]

• Administração intramuscular, injeção profunda, no quadrante superior da nádega.
• Em crianças pequenas, prefere-se o músculo lateral da coxa.

Aspectos farmacêuticos [29, 47, 51]

• Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C.

4.1.2 CEFALOSPORINAS

Cefalosporinas[93] constituem outro grupo de antibióticos beta lactâmicos, usualmente classificado em gerações, de acordo com o momento em que foram sintetizados, apresentando diferenças de espectro decorrentes

de modificações nas cadeias laterais da estrutura básica que contém o anel 7-aminocefalosporânico. São agentes bactericidas, com o mesmo mecanismo de ação das penicilinas. Apresentam baixa toxicidade, podendo ser usadas em gravidez e lactação. Reações alérgicas são similares às das penicilinas, porém ocorrem com menor freqüência (5% dos casos). Por isso, são substitutivos destas em pacientes com reações de hipersensibilidade tardias. Ao contrário, devem ser evitadas nos que têm história de reações imediatas graves, como angioedema e anafilaxia[94]. Outra característica consiste em serem ativas contra S. aureus produtores de penicilinase (MRSA).

Cada categoria de cefalosporinas apresenta predominante atividade antimicrobiana contra determinadas bactérias. Assim, as de primeira geração são as mais ativas contra cocos aeróbios Gram positivos (estreptococos do grupo B, S. viridans) e atuam contra Staphylococcus aureus oxacilina-resistentes. Não têm atividade anaerobicida significativa. Dentre elas selecionaram-se cefalexina (oral), cefalotina (injetável) e cefazolina (injetável) com a finalidade de limitar o abuso de cefalosporinas de largo espectro em infecções que podem ser debeladas com os representantes de primeira geração. Vantagens adicionais são baixo custo e retardo no desenvolvimento de resistência bacteriana. As de segunda geração têm maior eficácia contra Microorganismos aeróbios Gram negativos e anaeróbios. No entanto, são fortes indutoras de betalactamases e já sofrem resistência de Bacteroides fragilis. Por essa razão, não precisam ser selecionadas, pois metronidazol e gentamicina são alternativas cabíveis. Os agentes de terceira geração apresentam maior atividade contra aeróbios Gram negativos multirresistentes e pseudomonas. Ceftriaxona tem a vantagem de duração mais longa que permite uma administração diária. Cefotaxima é indicada em lactentes porque tem excreção extra-hepática que prescinde da maturidade do fígado. Ceftazidima é considerada agente pseudomonicida. Cefepima, agente de terceira94 ou quarta geração95 conforme diferentes autores têm espectro similar ao de cefalosporinas de terceira geração e a mesma eficácia clínica de ceftazidima contra Pseudomonas aeruginosa, por isso não sendo selecionada. O uso desmedido de cefepima e ceftazidima em hospitais induz resistência bacteriana e seleciona enterorococos resistentes à vancomicina, não responsivos à terapia em curso.

Cefalexina é usada no tratamento de infecções de pele e tecidos moles causadas por Microorganismos sensíveis em pacientes ambulatoriais que desejam a comodidade da via oral, ou naqueles que apresentam hipersensibilidade tardia às penicilinas. Embora outras cefalosporinas orais tenham igual eficácia, cefalexina tem menor custo. Também é recomendada para profilaxia oral de endocardite bacteriana em pacientes hipersensíveis às penicilinas. Em revisão sistemática96 de 20 estudos (n = 2042), encontraram-se dois em que cefalexina foi comparada a cefdinir no tratamento de infecção de pele, sendo os resultados similares. Em 10 estudos (n = 1052), cefalexina mostrou eficácia consistente em todos eles. Em 3 ensaios (n = 197), cefalexina foi superior a outros fármacos e, em 5 (n = 608), teve menos taxa de sucesso do que outros antibióticos. Em profilaxia, dois estudos mostraram menores taxas de infecção após cefalexina, em comparação a placebo e ausência de uso. Em um estudo (n = 50), cefalexina não foi significativamente diferente do não-uso profilático.

CEFALEXINA SÓDICA OU CLORIDRATO DE CEFALEXINA

Fernando de Sá Del Fiol e Luciane Cruz Lopes

ATC/DDD

- J01DB01/2000 mg

Apresentações

- Cefalexina sódica: cápsula 500 mg.
- Cloridrato de cefalexina: suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações [30,47]

- Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis (cocos Gram positivos aeróbios, exceto enterococos; Staphylococcus aureus produtor de penicilinase), mas não contra os oxacilina-resistentes; Escherichia coli, Proteus mirabilis e Klebsiella pneumoniae.
- Substitutivos de benzilpenicilina em pacientes alérgicos.

Contra-indicações [30, 47]

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Hipersensibilidade imediata às penicilinas.

Precauções [30, 47]

- Pode apresentar hipersensibilidade cruzada com penicilina quando as reações alérgicas são imediatas.
- Pode induzir colite pseudomembranosa por Clostridium difficile.
- Insuficiências renal (ver anexo 9) e hepática (ver anexo 8).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [30, 47]

Adultos

Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas.

Crianças

Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis

- De 25 a 50 mg/kg/dia, por via oral, a cada 6 horas.
- Dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31, 47]

- Boa absorção pelo trato digestório, mesmo em presença de alimentos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 1,5 hora.
- Meia-vida: 1 a 2 horas; 20 a 24 horas (insuficiência renal).
- Excreção: renal (90% em forma inalterada).

Efeitos adversos [30, 47]

- Diarréia (1-10%).
- Hipersensibilidade cruzada em 10% dos pacientes alérgicos às penicilinas.
- Hepatotoxicidade transitória.

Interações medicamentosas [30]

- Probenecida aumenta o efeito de cefalexina.
- O uso concomitante de cefalexina e colestiramina pode diminuir a efetividade da cefalexina.
- O uso concomitante de cefalexina e metformina pode aumentar os níveis plasmáticos de metformina.
- Cefalexina pode aumentar o sangramento associado a anticoagulantes.

Orientações aos pacientes [47]

- Orientar que pode ser tomada com alimento ou leite.
- Alertar para a observação cuidadosa da validade da suspensão após a reconstituição.
- Orientar para notificar imediatamente ante manifestações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos [30, 47]
- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 ºC, em recipientes bem fechados.
- Depois da reconstituição, a suspensão mantém-se estável por 7 ou 14 dias, se refrigerada. Observar instruções do fabricante.

4.1.3 AMINOGLICOSÍDEOS

Aminoglicosídeos[97] são antimicrobianos usados principalmente no tratamento de pacientes com infecções graves causadas por bactérias Gram negativas aeróbias. São ineficazes contra anaeróbios. Os principais representantes de uso corrente são gentamicina, amicacina e tobramicina. São bactericidas e todos têm similar eficácia. Com o desenvolvimento de antimicrobianos menos tóxicos, o uso de aminoglicosídeos tem sido questionado. No entanto, por terem comprovada eficácia, raro desenvolvimento de resistência bacteriana, pequeno risco de alergias e baixo custo, eles continuam sendo largamente utilizados, especialmente no tratamento de pacientes hospitalizados com infecções graves. Amicacina é mais resistente às enzimas responsáveis pela inativação de aminoglicosídeos, tendo por isso atividade contra cepas de enterobacteriáceas e Pseudomonas resistentes a outros membros do grupo. Para preservar-lhe a suscetibilidade bacteriana, o uso deve ser restrito a essas condições. Aminoglicosídeos podem ser associados a beta lactâmicos para aumentar sua eficácia. Isso também acontece na associação com vancomicina.

Gentamicina é o protótipo do grupo. É usada no tratamento de infecções graves, especialmente septicemias, causadas por bacilos Gram negativos aeróbios, incluindo Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Pseudomonas aeruginosa e espécies de Acinetobacter. Não é ativa contra anaeróbios. Participa de associações, especialmente com beta lactâmicos e vancomicina, empregadas em terapia empírica de infecções sistêmicas graves de etiologia desconhecida. A finalidade é aumentar cobertura contra Microorganismos Gram positivos aeróbios e bactérias anaeróbias e a eficácia do aminoglicosídeo, pois os outros fármacos aumentam a penetração intracelular da gentamicina[98].

SULFATO DE GENTAMICINA

Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD
- S01AA11

Apresentações
- Solução injetável 10 mg/mL e 40 mg/mL (não constam na realação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Colírio 5 mg/mL.
- Pomada oftálmica 5 mg/g(não consta na realação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [28, 30]
- Infecções hospitalares graves causadas por bacilos Gram negativos aeróbios e Enterococcus sp (preferencialmente infecções ginecológicas, abdominais, urinárias, pneumonia de aspiração em pacientes hospitalizados, infecções por

Pseudomonas aeruginosa em casos de fibrose cística).
• Tratamento adjuvante de tracoma.
• Tratamento de infecções oftálmicas por bacilos Gram negativos aeróbios.

Contra-indicação [28, 30]

• Hipersensibilidade a gentamicina e outros aminoglicosídeos.

Precauções [28, 30]

• Cautela em pacientes com miastenia grave, síndrome de Parkinson, intolerância a aminoglicosídeos, desidratados, crianças e neonatos (meia-vida aumentada), idosos (diminuição de função renal).
• Aminoglicosídeos apresentam atividade limitada contra cocos Gram positivos, não devendo ser usados isoladamente em infecções causadas por esses agentes.
• Duração de tratamento deve ser a mais curta possível para evitar efeitos adversos (geralmente até 14 dias).
• Utilização por período superior a 10 dias, exige monitoramento de níveis séricos e funções renal, auditiva e vestibular.
• Não usar concomitantemente com outros fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos.
• Não deve ser misturada a outros fármacos em mesma seringa ou mesmo equipo de soro, devido à freqüente incompatibilidade medicamentosa.
• Intervalo entre administrações costuma corresponder a 4 meias-vidas; para maior segurança, níveis séricos devem ser monitorizados.
• Apresenta efeito pós-antibiótico que propicia uso de dose única diária (ou seja, dose total de 24 horas administrada em uma vez) e diminui nefrotoxicidade, exceto no tratamento de endocardite por Streptococcus viridans, em que a eficácia de doses únicas não foi comprovada.
• Manter o paciente bem hidratado e aumentar a hidratação caso apareçam cilindros, leucócitos, eritrócitos ou albumina na urina.
• Ajustar a dose ou interromper o tratamento quando houver diminuição da função renal (ver anexo 9).
• Soluções contendo metabissulfito de sódio podem causar reações alérgicas.
• Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração [30, 99]

• Infecções hospitalares graves.

Adultos

• 4 a 7 mg/kg/dia, 1 vez ao dia, por 7 a 10 dias. Dose máxima: 15 mg/kg/dia.
• Paciente em hemodiálise: 1,0 a 1,7 mg/kg, após cada sessão de diálise.

Crianças

• Prematuros e neonatos com até 1 semana de vida: 2,5 mg/kg, a cada 12 horas.
• Neonato com mais de 1 semana a 5 anos: 2,5 mg/kg, a cada 8 horas.
• Paciente em hemodiálise: 2,0 mg/kg, após cada sessão de diálise. Ajuste de dose
• Em insuficiência renal crônica, manter a dose usual e aumentar o intervalo entre administrações, de acordo com a depuração de creatinina endógena (DCE).
• DCE superior a 50 mL/minutos: intervalo de 8 a 12 horas.
• DCE entre 10 e 50 mL/minutos: intervalo de 12 horas.
• DCE inferior a 10 mL/minutos: intervalo de 24 horas.
• Ou de acordo com a fórmula: creatinina sérica (mg/100 mL) x 8 horas = intervalo entre as doses (horas). Observação
• A administração intravenosa pode ser por injeção direta lenta (acima de 2 a 3 minutos), ou infusão intermitente de solução com 500 mg de gentamicina em 100 mL ou 200 mL de solução diluente injetável (cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% em água ou outra solução compatível), durante 30 a 120 minutos.

Indicações de uso oftálmico

Adultos e crianças

- Pomada: aplicar pequena quantidade no(s) olho(s) afetado(s), 2 a 3 vezes ao dia, enquanto necessário.
- Colírio: pingar 1 a 2 gotas no(s) olho(s) afetado(s), a cada hora, enquanto necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]

- Início de efeito: 6 a 12 horas.
- Pico sérico: 1 hora (intramuscular), 15 a 30 minutos (intravenosa).
- Meia-vida plasmática: 1,5 a 4 horas (adultos com função renal normal).
- Biotransformação: não há.
- Excreção: renal (70% a 100%).
- É removida por hemodiálise (70% a 80% após cada 12 horas).

Efeitos adversos [28, 30, 31]

- Ototoxicidade vestibular e coclear (3% a 5%), perda auditiva (0,5%, às vezes irreversível) e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos.
- Vertigem, nistagmo, tontura, marcha instável, cefaléia, parestesia, tremores.
- Náuseas, vômitos.
- Nefrotoxicidade (2% a 25%), elevação transitória de creatinina sérica e uremia, albuminúria, sedimento urinário alterado e oligúria.
- Bloqueio neuromuscular, paralisia muscular aguda e apnéia em pacientes submetidos a medicamentos anestésicos e bloqueadores neuromusculares periféricos, fraqueza.
- Erupções cutâneas, urticária, dermatite exfoliativa, alopecia.
- Febre.
- Eosinofilia.
- Artralgia.

Interações medicamentosas [30]

- Sinergia com penicilinas e cefalosporinas contra infecções por bacilos Gram negativos aeróbios ou cocos Gram positivos e com vancomicina contra pneumococos resistentes a penicilina.
- Aumento de nefrotoxicidade com: diuréticos de alça, cefalosporinas, cisplatina, ciclosporina, anfotericina B, contrastes radiológicos, foscarnete, vancomicina.
- Aumento de ototoxicidade com: furosemida, ácido etacrínico, carboplatina.
- Aumento de neurotoxicidade com: agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não-despolarizantes e de antibióticos polipeptídios.
- Ibuprofeno, indometacina intravenosa, enflurano e metoxiflurano potenciam os efeitos tóxicos.
- Gliconato de cálcio administrado intravenosamente reverte o bloqueio neuromuscular.

Aspectos farmacêuticos [30, 31]

- Manter à temperatura de 2 a 30 ºC.
- Utilização de seringas plásticas reduz a eficácia da gentamicina em até 16%.
- Compatível com: água para injeção, dextrano 40, manitol 20%, Ringer lactato e solução salina.
- Incompatível com: ampicilina, alopurinol, anfotericina B, cefazolina, cefepima, cefamandol, clindamicina, furosemida, heparina, idarrubicina, indometacina, meglumina, fenitoína, propofol, varfarina, filgrastim, nafcilina, ticarcilina, solução lipídica 10%.

4.1.4 SULFONAMÍDAS E ANTI-SÉPTICOS URINÁRIOS

Sulfas foram os primeiros antimicrobianos sistêmicos a terem uso clínico eficaz em infecções bacterianas de seres humanos. O uso indiscriminado desses agentes gerou progressiva resistência microbiana. Isso, aliado ao surgimento de novos antibióticos, fez diminuir o emprego de sulfas, restringindo-o a situações muito particulares, como infecções intestinais e urinárias. A associação a trimetoprima caracterizou-se por aumento de eficácia e ampliação de espectro antibacteriano. A conseqüência clínica desse sinergismo foi a possibilidade de emprego da combinação no tratamento de infecções causadas por variados agentes em múltiplas localizações. Sulfas são bacteriostáticas e exercem sua ação sobre bactérias Gram positivas e negativas. S. pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae, H. ducrey, C. diphtheriae, B. anthracis, C. trachomatis, V. cholerae, Nocardia e Actinomyces são altamente sensíveis in vitro, encontrando-se boa correlação com efeitos in vivo. Há mínimas diferenças de atividade antimicrobiana entre os vários representantes, sendo sua escolha dependente das propriedades farmacocinéticas[100].

Como anti-séptico urinário, selecionou-se nitrofurantoína que atinge altos níveis urinários, tem baixa resistência induzida mesmo em uso prolongado e atividade contra muitas espécies microbianas. Constitui alternativa de tratamento de infecções urinárias agudas não-complicadas e terapia supressiva de infecções urinárias recorrentes. Não pode ser usada em infecções sistêmicas por não atingir níveis plasmáticos eficazes em doses seguras[100].

Nitrofurantoína é anti-séptico urinário, usado na terapia supressiva de infecções urinárias recorrentes. Apresenta baixa resistência induzida mesmo em uso prolongado. É alternativa para infecção urinária aguda não-complicada e terapia supressiva de infecção urinária recorrente.

Sulfadiazina é sulfa absorvível, de absorção e excreção rápidas. É agente alternativo em infecções urinárias agudas não-complicadas, adquiridas na comunidade. Apesar de haver cepas de Escherichia coli resistentes, há melhora clínica na maioria dos casos, o que pode refletir a natureza autolimitante do processo. Também é utilizada no tratamento supressivo de infecções urinárias recorrentes (mais de três recidivas ao ano), nas quais menores doses são administradas por prazo mínimo de seis meses. Esse uso é questionável, em função da possibilidade de induzir resistência em coliformes intestinais. Só na vigência do tratamento supressivo se observa diminuição do número de recidivas sintomáticas.

Bacteriúria da gestante pode ser controlada por curtos cursos de terapia com sulfadiazina, desde que não administrados nas quatro últimas semanas da gravidez, pelo risco de induzir efeitos adversos no recém-nascido. Ainda é prescrita em nocardiose (isolada ou associada à ampicilina, eritromicina ou estreptomicina), toxoplasmose (em associação com pirimetamina), linfogranuloma venéreo, pneumonia por Chlamydia e profilaxia de febre reumática em pacientes alérgicos à penicilina.

Sulfametoxazol+trimetoprima mostrou-se associação sinérgica, ampliando o espectro de ação da sulfa de absorção e duração intermediárias. A similaridade farmacocinética entre os componentes possibilitou a associação em dose fixa. Seu espectro de atividade antimicrobiana abrange grande número de bactérias Gram positivas e Gram negativas. N. gonorrhoeae, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. aureus, S. epidermidis, H. influenzae, S. typhi, C. trachomatis, C. diphteriae, H. ducrey, N. asteroides, P. carinii, P. pseu-

domallei, Escherichia coli, P. mirabilis, E. aerogenes, K. pneumoniae são algumas das espécies bacterianas altamente sensíveis à associação. No entanto, clotrimoxazol não é ativo contra P. aeruginosa, Bacteroides fragilis (e outros anaeróbios), Treponema pallidum e enterococos. Indica-se clotrimoxazol em quase todas as formas de infecções urinárias (infecção urinária aguda não-complicada, infecção urinária recorrente, pielonefrite não-complicada, síndrome uretral com piúria) causadas por Microorganismos a ele sensíveis, tanto em adultos como em crianças. Na gravidez, está contra-indicado, já que trimetoprima é um antimetabólito (antifólico). A associação é eficaz em prostatite bacteriana aguda. Em prostatite crônica bacteriana, uma revisão não-sistemática identificou oito séries de casos retrospectivas (n = 1140 homens) em que os índices de cura com a associação variaram de 0–71%. Cerca de 30% dos homens curaram quando tratados ao menos por 90 dias[101]. Linfogranuloma venéreo e cancróide, bem como infecções concomi- tantes de C. trachomatis e N. gonorrhoeae mostram-se suscetíveis a tratamento com sulfametoxazol+trimetoprima. Pode ser uma alternativa no tratamento de infecções por S. typhi, eliminando o estado de portador. Também pode ser dada em shigeloses, especialmente nas induzidas por cepas resistentes a ampicilina, diarréia infantil causada por Escherichia coli, profilaxia da diarréia dos viajantes e cólera, embora se descrevam cepas resistentes. Em bronquite aguda, sinusite, pneumonite e na exacerbação aguda de bronquite crônica causadas por H. influenzae e M. catarrhalis, clotrimoxazol é primeira escolha. O mesmo se verifica no tratamento de pneumonia por P. carinii em pacientes imunodeprimidos[102]. Otites médias agudas em crianças causadas por S. pneumoniae, B. catarrhalis e H. influenzae são responsivas a clotrimoxazol que se constitui em alternativa viável para cepas resistentes à ampicilina ou em pacientes alérgicos a penicilinas.

NITROFURANTOÍNA

Simone Sena Farina/Maria Inês de Toledo

ATC/DDD

- J01XE01/200 mg

Apresentações

- Comprimido de 100 mg.
- Suspensão oral de 5 mg/mL.

Indicações [8, 28-31, 47, 51]

- Tratamento de infecções urinárias não complicadas.
- Tratamento supressivo de infecções urinárias recorrentes.

Contra-indicações [8, 28-31, 47, 51]

- Hipersensibilidade à nitrofurantoína.
- Insuficiência renal grave.
- Lactentes com menos de um mês de idade.
- Gravidez a termo ou durante o trabalho de parto.
- Porfiria.

Precauções [8, 28-31, 47, 51]

- Insuficiência renal (ver anexo 9), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, doenças pulmonares crônicas, insuficiência hepática (ver anexo 8), doenças neurológicas, doenças alérgicas, anemia, diabetes melito, desequilíbrio eletrolítico,

deficiência de vitamina B, doenças debilitantes e deficiência de folato.
- Suspender imediatamente o tratamento se ocorrerem reações pulmonares (pneumonite intersticial e fibrose pulmonar) e hepáticas graves (hepatite).
- Associa-se a neuropatia periférica (rara).
- Pode causar resultado falso positivo de glicose na urina com o método de substâncias redutoras.
- A urina pode ser colorida de amarelo ou marrom.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-31, 47, 51]

Adultos

Infecções urinárias não complicadas
- De 50 a 100 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 7 dias.

Supressão de infecções urinárias recorrentes
- De 50 a 100 mg, por via oral, ao deitar, por 6 a 12 meses.

Crianças

Infecções urinárias não complicadas
- De 5 a 7 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas, por 7 dias.
- Dose máxima: 400 mg/dia.

Supressão de infecções urinárias recorrentes
- De 1 a 2 mg/kg, por via oral, ao deitar, por 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 47, 51]
- A forma de macrocristais tem absorção mais lenta e pode provocar maior irritação gastrintestinal. A forma microcristalina é rápida e completamente absorvida. Presença de alimento aumenta a biodisponibilidade.
- Atinge altas concentrações no trato urinário.
- Metabolismo: tecidos corporais e fígado.
- Excreção renal e biliar.
- Meia-vida: 20 a 60 minutos.
- É dialisável.

Efeitos adversos [8, 28-31]
- Perda de apetite, náusea e vômito.
- Icterícia colestática, necrose hepática, hepatite.
- Anemia hemolítica.
- Reação de hipersensibilidade.
- Neuropatia.
- Doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar, cianose.
- Dermatite exfoliativa, alopecia transitória.
- Hipertensão intracraniana benigna.
- Pancreatite.

Interações medicamentosas [30]
- Aumento de efeito de nitrofurantoína: probenecida (diminui a excreção renal).
- Redução de efeito de nitrofurantoína: antiácidos (diminuem a absorção).
- Fluconazol: aumento do risco de toxicidade hepática e pulmonar.

Orientações aos pacientes [29, 47, 51]
- Recomenda-se administração com alimentos ou leite para amenizar a irritação gastrintestinal e aumentar a absorção oral.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes do uso.
- Orientar que a suspensão oral pode ser misturada com água, suco de frutas, leite ou fórmulas infantis.
- Alertar que pode ocorrer coloração da urina.

Aspectos farmacêuticos [29, 47, 51]

- Armazenar em recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.
- Adquire cor na presença de álcalis ou luz e decompõe-se em contato com metais, exceto alumínio e aço inoxidável.
- Armanezar comprimidos à temperatura entre 15 e 30 ºC.
- Armazenar a suspensão oral à temperatura entre 20 e 25ºC. Agitar bem antes de usar. Evitar o congelamento.

SULFADIAZINA

Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD

- J01EC02/600 mg

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicações [28, 30, 100]

- Infecções urinárias agudas não complicadas.
- Toxoplasmose.
- Nocardiose.

Contra-indicações [28, 30]

- Porfiria.
- Hipersensibilidade a sulfadiazina ou outras sulfonamidas.
- Crianças com menos de 2 meses (exceto com toxoplasmose congênita).

Precauções [28, 30]

- Cautela em pacientes com funções hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9) comprometidas, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, distúrbios hematológicos e predisposição à deficiência de folato.
- Observa-se resistência adquirida crescente à sulfadiazina que é cruzada em relação a todos os derivados sulfonamídicos.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B/D (ao termo) (ver anexo 6).

Esquemas de administração [30]

Adultos

Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas

- De 2 a 4 g/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 6 horas, por 3 a 5 dias.

Toxoplasmose aguda

- Dar 2 g, por via oral, seguido de 1 g, por via oral, a intervalos de 6 horas, em combinação com pirimetamina (25 a 100 mg, por via oral, 1 vez ao dia) e folinato de cálcio (5 a 10 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 3-6 semanas. Nocardiose
- Dar 2 g iniciais, por via oral, seguidos de 1,5 g por via oral, a intervalos de 6 horas, por 6 meses.

Crianças

Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas

- Dar 75 mg/kg/dose, por via oral, seguidos de 150 mg/kg/dia, divididos em 4 a 6 doses, por 3 a 5 dias.

Toxoplasmose aguda

- De 85 a 120 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 6 a 12 horas, em combinação com pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia) e folinato de cálcio (5 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 3 a 6 semanas.

Toxoplasmose congênita
- Dar 100 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 12 horas, em combinação com pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia) e folinato de cálcio (5 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 6 meses; após pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, 3 vezes por semana) e folinato de cálcio (10 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]
- Pico sérico: 3 a 6 horas.
- Meia-vida: 10 horas.
- Distribuição: competem com a bilirrubina pela ligação protéica plasmática, o que leva ao aumento dos níveis séricos da forma não-conjugada dessa última.
- Metabolismo: hepático.
- Eliminação: renal (60% a 85%); alcalinização da urina torna mais rápida a excreção e melhora a solubilidade urinária da sulfa.

Efeitos adversos [28, 30, 31, 100]
- Náusea, diarréia, vômito, dor abdominal, estomatite, hepatite e pancreatite.
- *Rash* cutâneo, reações de fotossensibilidade, dermatite exfoliativa, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica.
- Reação de hipersensibilidade.
- Cefaléia, depressão, convulsão, ataxia, vertigem, insônia e alucinação.
- Granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, púrpura e hipoprotrombinemia.
- Nefrotoxicidade, cristalúria e nefrite intersticial.
- Icterícia, hepatomegalia, necrose hepática e alterações de provas funcionais hepáticas (0,1%).
- Hiperbilirrubinemia e kernicterus em recém-nascidos e lactentes, se o fármaco é dado à gestante no último mês de gravidez, à puérpera que amamenta ou no período perinatal (até 2 meses de vida).

Interações medicamentosas [30]
- Sulfadiazina aumenta os efeitos de: metotrexato, sulfoniluréias e anticoagulantes orais, fenitoína.
- Sulfadiazina reduz a eficácia de ciclosporina.
- Aumento do efeito antimicrobiano de sulfadiazina com: trimetoprima, pirimetamina, prata.
- Diminuição do efeito antimicrobiano de sulfadiazina: anestésicos locais de tipo éster (procaína), derivados de PABA.
- Metenamina aumenta o risco de cristalúria.
- Alcalinizantes aumentam a velocidade de absorção da sulfonamida.

Orientações aos pacientes [30]
- Orientar para ingerir bastante líquido para evitar cristalúria.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]
- Deve-se manter à temperatura de 15 a 30 ºC, protegida da luz.

ATENÇÃO: sulfadiazina isolada não tem indicação preferencial em nenhuma infecção e, mesmo como segunda escolha. Tem uso muito restrito.

SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIMA

Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD

- J01EE01/1600 mg + 320 mg

Apresentações

- Comprimido 400 mg + 80 mg.
- Solução injetável (80 mg + 16 mg)/mL (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).
- Suspensão oral (40 mg + 8 mg)/mL.

Indicações [28, 30, 100]

- Tratamento de pneumocistose.
- Tratamento de infecção do trato urinário (infecção urinária aguda não-complicada ou complicada, pielonefrite não-complicada, síndrome uretral com piúria).
- Tratamento supressivo de infecção urinária recorrente.
- Bacteriúria assintomática na gestante (exceto nas 4 últimas semanas antes do termo).
- Prostatite aguda e crônica.
- Uretrite gonocócica.
- Bronquite aguda.
- Otite média.

Contra-indicações [28, 30]

- Hipersensibilidade a sulfonamida ou trimetoprima.
- Porfiria.
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato.
- Uso concomitante de metotrexato.

Precauções [28, 30, 31]

- Reajustar esquema em insuficiências renal (ver anexo 9) e hepática.
- Cautela em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, predisposição à deficiência de folato, hipercalemia, alterações hematológicas, asma e idosos.
- Não empregar em crianças com menos de 6 meses.
- Em presença de *rash* cutâneo, suspender o uso imediatamente.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [30, 100, 103]

Adultos

Tratamento de pneumocistose

- De 75 a 100 mg, por via intravenosa, seguidos de 15 a 20 mg/kg/dia, fracionados a intervalo de 6 a 8 horas, por 14 a 21 dias. Ou
- Dar 100 mg, por via oral, inicialmente, seguidos de 20 mg/kg/dia, fracionados a intervalos de 6 a 8 horas, por 14 a 21 dias, em portadores de HIV/ aids, respectivamente. Nesses, a terapia pode durar enquanto a contagem de linfócitos CD4 for inferior a 200/mm3.

Tratamento de infecções do trato urinário

- Infecção urinária aguda não-complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 3 dias.
- Infecção urinária aguda complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 7 dias.
- Infecção urinária recorrente (tratamento supressivo): 400 mg + 80 mg, a cada 48 horas, por 180 dias ou 200 mg + 40 mg, por via oral, em dose única (profilaxia pós-coital).
- Pielonefrite não-complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 14 dias.

- Síndrome uretral com piúria: 2.400 mg + 480 mg, por via oral, em dose única.
- Bacteriúria assintomática na gravidez (exceto nas 4 últimas semanas antes do termo): 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 7 a 10 dias.

Crianças

Tratamento de infecção urinária
- De 6 a 12 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 12 horas, por 3 a 5 dias.

Tratamento de exacerbação aguda de bronquite
- Dar 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 horas, por 10 dias.

Tratamento de otite média
- Dar 8 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 12 horas, por 10 dias. Observação
- Dose intravenosa para tratamento de infecções graves: 8 a 12 mg/kg/dia, divididos a cada 6 horas.

Ajuste de dose (intravenosa e oral) em insuficiência renal
- Depuração de creatinina endógena (DCE) superior a 30 mL/minutos: dose padrão.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 50% da dose padrão.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: uso não recomendado.
- Na hemodiálise, deve ser feita a suplementação de 50% da dose padrão após cada sessão de diálise.
- Ajuste de dose (baseado na dose de trimetoprima) em paciente com insuficiência renal infectado com HIV, de acordo com a DCE.

Tratamento de pneumonia por Pneumocystis carinii:
- DCE superior a 30 mL/minutos: 15-20 mg/kg/dia, dividido em 3 a 4 doses.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 5 mg/kg/dose, a cada 6 a 8 horas, por 48 horas seguido de 3,5 a 5 mg/kg/dose 12 a12 horas.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: 7 a 10 mg/kg/dia, dividido em 1 a 2 doses.
- Hemodiálise: 7 a 10 mg/kg após diálise.

Em profilaxia de pneumonia por Pneumocystis carinii
- DCE superior a 30 mL/minutos: 160 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 80 mg 1 vez ao dia, em 7 doses por semana.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 80 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: 80 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana, ou utilização de terapia alternativa.
- Hemodiálise: 80 mg 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana administrado após cada diálise.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Pico de concentração plasmática: 1 a 4 horas (oral).
- Meia-vida: 8 a 11 horas sulfametoxazol e 6 a 17 horas trimetoprima.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (10% a 30% sulfametoxazol e 50% a 75% trimetoprima).

Efeitos adversos [28, 30, 31, 100]

- *Rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite alérgica e necrólise epidérmica tóxica, vasculite.
- Arritmia cardíaca e miocardite.
- Hipouricemia, hipercalemia, hipoglicemia, hiponatremia e acidose metabólica.
- Esofagite, pancreatite, enterocolite pseudomembranosa.
- Agranulocitose, anemias aplástica, megaloblástica e hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, eosinofilia e trombocitopenia.
- Hepatite, icterícia, necrose hepática e hepatotoxicidade.
- Reações de hipersensibilidade graves, lúpus eritematoso sistêmico.

- Ataxia, meningite, dor de cabeça, parkinsonismo, tremor, convulsão, ansiedade, delírio, depressão e psicose.
- Nefrotoxicidade, urolitíase, cristalúria e nefrite intersticial.
- Febre.
- Náuseas, vômitos e diarréia.

Interações medicamentosas [30]

- A associação aumenta os efeitos de: metotrexato, sulfoniluréias e anticoagulantes orais, fenitoína, antiarrítmicos de classe 1A, antidepressivos tricíclicos, digoxina, pirimetamina.
- Aumento do efeito antimicrobiano da associação: pirimetamina.
- Com enalapril induz hipercalemia, devido ao efeito aditivo na inibição da secreção de potássio.
- Com etanol, há surgimento de rubor, transpiração, palpitação e sonolência.

Orientação aos pacientes [30]

- Orientar para a importância de ingerir bastante líquido, para evitar cristalúria.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve-se manter à temperatura de 25 ºC, protegido de calor, umidade e ao abrigo de luz.
- Para cada ampola de 5 mL deve-se adicionar 125 mL de glicose 5%. Após diluição, a solução não deve ser refrigerada. Administrar dentro de 6 horas.
- Em caso de paciente com restrição hídrica, para cada ampola de 5 mL deve-se adicionar 75 mL de glicose 5%. Administrar dentro de 2 horas.
- Descartar a solução se cristalizar.
- A infusão intravenosa deve ser feita durante 60 a 90 minutos. Devem-se evitar infusões rápidas ou injeções em bolus.

ATENÇÃO: eficácia microbiológica e evidências de níveis I e II sustentam a primazia de sulfametoxazol+trimetoprima na maioria dos quadros de infecção urinária.

4.1.5 MACROLÍDEOS

Macrolídeos foram, durante muitos anos, considerados antibióticos substitutivos das penicilinas para tratamento de infecções em pacientes alérgicos a elas[104]. Eritromicina, de origem natural, é o protótipo do grupo. Diversos congêneres semi-sintéticos foram produzidos, mas somente azitromicina e claritromicina têm uso clínico corrente. Apresentam maior estabilidade em meio ácido, melhor disponibilidade por via oral, maior duração de efeito, melhor atividade sobre bactérias de desenvolvimento intracelular e aumento da concentração intrafagocitária. Sua ação pode ser bacteriostática ou bactericida, dependendo de concentrações, tamanho do inóculo e microorganismos infectantes. Os agentes macrolídeos mostram espectro de atividade similar, mas apresentam algumas diferenças. Múltiplos mecanismos de resistência têm sido descritos, incluindo resistência intrínseca por baixa permeabilidade de Microorganismos Gram negativos, aumento de efluxo e modificação do sítio de ligação no ribossoma mediados por plasmídeos e inativação por clivagem enzimática, também intermediada por plasmídeos[105].

Azitromicina tem, comparativamente à eritromicina, maior atividade contra Microorganismos Gram negativos e menor contra Gram positivos. Apresenta resistência cruzada com eritromicina. Tem indicação em doenças sexualmente transmissíveis induzidas por Chlamydia trachomatis (uretrite e cervicite), U. urealyticum, H. ducrey (cancróide), N. gonorrhoeae, C. trachomatis e M. homines (doença inflamatória pélvica) e T. pallidum pela facilidade de administração em dose única. Em revisão sistemática Cochrane106 mostrou-se tão eficaz quanto doxiciclina e igualmente bem tolerada no manejo de infecção sexualmente transmissível causada por Chlamydia trachomatis, com a vantagem de poder ser usada em gestantes. O mesmo benefício acontece no tratamento do tracoma ocular, em que dose única substitui o tratamento tópico por seis semanas com tetraciclina ou a administração oral de doxiciclina e ainda possibilita a administração em gestantes e crianças menores de oito anos acometidas pela doença. Em 2003, o Comitê de Especialistas da OMS em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais recomendou a restrição de uso de azitromicina para as indicações apontadas[107]. O tratamento de massa, talvez suplementado por uso subseqüente e periódico de pomada ocular de tetraciclina em pessoas com a doença ativa, pode interromper a transmissão ocular de infecção por Chlamydia trachomatis[108]. Em ensaio clínico[109], azitromicina por via oral foi comparada à penicilina G benzatina por via intramuscular para tratamento de sífilis. As taxas de cura se equivaleram: 97,7% e 95%, respectivamente. Azitromicina tem sido recomendada pela American Heart Association como alternativa à penicilina para profilaxia de endocardite bacteriana em adultos com alergia penicilínica submetidos a procedimentos orais, respiratórios ou esofágicos. Para a profilaxia de endocardite bacteriana em crianças, clindamicina em suspensão oral tem sido substituída por azitromicina[110]. Relatos de toxicidade hepática com azitromicina estão sendo descritos na literatura, relacionados à idade superior a 65 anos. Os sintomas aparecem entre o 3° e o 10° dias de tratamento, e a recuperação ocorre entre o 4° e 60° dias. Azitromicina foi considerada o agente agressor devido à relação temporal com os sintomas clínicos dos pacientes. A hepatotoxicidade ocorreu mesmo em terapias curtas[111].

Claritromicina apresenta menores concentrações inibitórias mínimas contra bactérias Gram positivas sensíveis, como estreptococos, mas estreptococos e estafilococos resistentes à eritromicina também o são a claritromicina. Deve ter uso preferencial em micobacterioses atípicas e erradicação de Helicobacter pylori para evitar resistência microbiana a esses microorganismos. Na erradicação de H. pylori, claritromicina em associação com amoxicilina mostrou infreqüente resistência primária, efeitos adversos mais aceitáveis em comparação a outras associações e menor duração de tratamento, tornando-a custo-efetiva. A incidência geral de efeitos adversos com claritromicina varia de 4% a 30%. Em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, claritromicina e penicilina V foram bem toleradas, porém as queixas gastrintestinais predominaram com claritromicina. Diarréia, vômito e dor abdominal foram relatados por 35 (14%) dos pacientes tratados[112].

Eritromicina tem espectro antimicrobiano relativamente extenso, incluindo cocos aeróbios Gram positivos (Staphilococcus aureus, Streptococcus sp.) bacilos Gram positivos (Corynebacterium diphteriae) bacilos aeróbios Gram negativos (Campylobacter foetus, Legionella pneumophila e Bordetella pertussis), Chlamydia sp, Treponema pallidum, Mycoplasma pneumoniae e M. avium complexo. Neisseria sp. não produtora de penicilinase lhe é sensível.

Proporção progressivamente crescente de cepas de S. pneumoniae tem-se mostrado resistentes à eritromicina e outros macrolídeos, em particular entre cepas com resistência às penicilinas. S. aureus meticilina-resistentes são resistentes à eritromicina. Tem pouca atividade contra H. influenzae. Enterobacteriáceas e Bacteroides fragilis são usualmente re- sistentes. É comercializada como ésteres (estolato, estearato e etilsuccinato) que possibilitam administração oral e intramuscular e mascaramento do amargor da eritromicina base. Estolato e etilsuccinato, mais estáveis em meio ácido, têm melhor absorção gastrintestinal, não prejudicada pela presença de alimentos. O estolato de eritromicina não é recomendado a hepatopatas e gestantes, devido ao risco de desenvolvimento de hepatite colestática de fundo alérgico. Estolato pode ser usado em crianças. Estearato de eritromicina tem uso restrito para tratamento de infecções por microorganismos Gram positivos em gestantes alérgicas às penicilinas. O uso é limitado primariamente pelos efeitos adversos gastrintestinais (dor epigástrica, diarréia, náusea e vômito), condicionantes de que cerca de um terço dos pacientes não complete a terapia. Além disso, necessidade de múltiplas doses diárias e regime de tratamento prolongado podem também comprometer a efetividade da terapia pela redução da adesão do paciente.

AZITROMICINA

Simone Sena Farina/Maria Inês de Toledo

ATC/DDD

- J01FA10/300 mg

Apresentações

- Comprimido de 500 mg.
- Suspensão oral de 40 mg/mL.

Indicações [28]

- Tratamento em dose única de infecção genital por Chlamydia trachomatis.
- Tratamento do tracoma.

Contra-indicações [28, 30]

- Hipersensibilidade a azitromicina e outros macrolídeos.

Precauções [28-30]

- Pode mascarar sintomas de sífilis e gonorréia.
- Pode causar colite pseudomembranosa.
- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de azitromicina.
- Cautela em pacientes com insuficiências renal (ver anexo 9) e hepática (ver anexo 8).
- Não foi estabelecida a segurança do medicamento em crianças com menos de 6 meses de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [28-31]

Adultos

Infecção genital por clamídia

- Acima de 45 kg: 1 g, por via oral, em dose única.
- Abaixo de 45 kg: 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Tratamento de tracoma

- Acima de 45 kg: 1 g em dose única.

- Abaixo de 45 kg: 20 mg/kg em dose única.

Crianças (2 a 10 anos)

Tratamento de tracoma

- Dar 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Absorção adequada com e sem alimentos.
- Pico de concentração: 2,1 a 3,2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 4 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar (acima de 50%), fecal e renal.
- Não há necessidade de ajuste de esquemas em cirrose e insuficiência renal.

Efeitos adversos [8, 28-30]

- Diarréia (5%), dor abdominal (3%), náusea (3%), vômito, desconforto abdominal.
- Erosão córnea (menor que 1%).
- Cefaléia, tontura.
- *Rash* cutâneo.
- Pacientes alérgicos a eritromicina não devem receber azitromicina.

Interações medicamentosas [28, 30]

- Nelfinavir pode aumentar a concentração plasmática da azitromicina.
- Antiácidos reduzem absorção da azitromicina.
- Azitromicina aumenta efeitos/toxicidade de: derivados do ergot, pimozida, amiodarona, disopiramida, rifabutina, digoxina, teofilina, varfarina, opióides, carbamazepina, ciclosporina.

Orientações aos pacientes [28-30]

- Orientar que pode ser administrada com alimentos.
- Alertar para não administrar simultaneamente com antiácidos contendo alumínio ou magnésio.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Manter ao abrigo de luz e calor.
- Suspensão: manter à temperatura entre 5 e 30 °C.
- Comprimidos: manter à temperatura abaixo de 30 °C.

CLARITROMICINA

Simone Sena Farina/ Maria Inês de Toledo

ATC/DDD

- J01FA09/500 mg

Apresentação

- Cápsula ou comprimido de 250 mg.
- Cápsula ou comprimido de 500 mg (incluído pela SES).

Indicações [30, 51]

- Micobacterioses atípicas.
- Erradicação de Helicobacter pylori.

Contra-indicações [30, 51]

- Hipersensibilidade à claritromicina, eritromicina ou qualquer antibiótico macrolídeo.

Precauções [8, 29, 30, 51]

- Reajustar doses em insuficiência renal grave (ver anexo 9).

- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de azitromicina.
- Pode levar ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa.
- Não foi estabelecida a segurança do medicamento em crianças com menos de 6 meses de idade.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração 8

Adultos

Micobacterioses atípicas

- Dar 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, em conjunto com antituberculosos.

Erradicação de Helicobacter pylori (esquema tríplice)

- Amoxicilina : 2.000 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias.
- Claritromicina: 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias.
- Omeprazol: 20 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias.

Crianças

Micobacterioses atípicas

- Dar 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, até 500 mg, duas vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 51]

- Presença de alimento reduz a velocidade de absorção, mas não sua extensão.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 7 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [29, 30]

- Alteração no paladar (13%), diarréia (3%), náusea (3%), desconforto abdominal, dor abdominal (2%), indigestão e dor de cabeça (2%).
- Insuficiência hepática.
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia, síndrome de Stevens-Jonhson, necrose epidérmica tóxica.

Interações medicamentosas [30]

- Aumenta efeito/toxicidade de: derivados do Ergot, astemizol, pimozida, bepridil, tioridazina, quinidina, disopiramida, verapamil, fluconazol, fluoroquinolonas, digoxina (cardiotoxicidade com prolongamento QT, torsade de pointes, parada cardíaca), estatinas (risco de miopatia e rabdomiólise), colchicina, fentanila, alfentanila, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimo, benzodiazepinas, varfarina, bromocriptina, hexobarbital, corticosteróides, saquinavir, itraconazol, fenitoína, estrógenos, paroxetina.
- Aumento de efeito de claritromicina: ritonavir, delavirdina, itraconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir.
- Diminuição de efeito de claritromicina: rifabutina, nevirapina.
- Uso concomitante de claritromicina e efavirenz pode aumentar o risco de erupções cutâneas.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar que não há restrições quanto ao uso juntamente com alimentos.

Aspectos farmacêuticos 29

- Armazenar entre 20 e 25 ºC.

ESTEARATO DE ERITROMICINA

Simone Sena Farina/Fernando de Sá Del Fiol

ATC/DDD

- J01FA01/1000 mg

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações [8, 28, 30]

- Tratamento de infecções por bactérias Gram positivas aeróbias em gestantes alérgicas às penicilinas.

Contra-indicações [8, 28, 30, 47, 51]

- Hipersensibilidade a eritromicina e outros macrolídeos.

Precauções [8, 28-31, 51]

- Insuficiência renal grave (ver anexo 9) e insuficiência hepática (ver anexo 8).
- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de eritromicina.
- Pode levar ao desenvolvimento de superinfecção.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 28, 30, 31, 51]

Adultos

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas; dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 29-31, 47, 51

- É melhor absorvida com o estômago vazio, pois é instável no suco gástrico.
- Pico plasmático: 1 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático (mais de 90%).
- Meia-vida plasmática: 1,4 a 2 horas.
- Excreção: bile e urina (2% a 5% em forma inalterada).
- Não é removida por hemodiálise ou diálise peritonial.

Efeitos adversos [8, 28-30, 51]

- Alteração no paladar (13%), diarréia (3%), náusea (3%), desconforto abdominal, dor abdominal (2%), indigestão.
- Cefaléia (2%).
- Insuficiência hepática.
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia, síndrome de Stevens-Jonhson, necrose epidérmica tóxica.

Interações medicamentosas [30]

- Aumenta efeito/toxicidade de: derivados do Ergot, pimozida, bepridil, tioridazina, quinidina, disopiramida, verapamil, fluconazol, cetoconazol, fluoroquinolonas, digoxina (cardiotoxicidade com prolongamento QT, torsade de pointes, parada cardíaca), estatinas (risco de miopatia e rabdomiólise), colchicina, fentanila, alfentanila, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimo, benzodiazepinas, varfarina, bromocriptina, hexobarbital, corticosteróides, saquinavir, itraconazol, fenitoína, estrógenos, paroxetina, salmeterol, clozapina, buspirona.
- Aumento de efeito de eritromicina: ritonavir, delavirdina, itraconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir.
- Diminuição de efeito de eritromicina: rifabutina, nevirapina.
- Eritromicina pode diminuir a eficácia do zafirlucaste.
- Eritromicina pode diminuir a depuração de alfentanila.
- Uso concomitante de eritromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas da buspirona.

• Eritromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas da budesonida.

Orientações aos pacientes [29, 30, 47]

• Orientar para ingerir os comprimidos fora dos horários de refeições com 250 mL de água e estômago vazio.
• Orientar que pode ser ingerida com alimento se houver irritação gástrica.
• Orientar para a necessária agitação do frasco com a suspensão antes do uso.
• Ensinar a medição da dose com copo ou colher-medida apropriados.

Aspectos farmacêuticos [47, 51]

• Manter ao abrigo de luz e ar e à temperatura ambiente (15 a 30 ºC).
• Não é necessário manter o estearato sob refrigeração; entretanto, exposição contínua ao calor (acima de 30 ºC) altera significativamente a suspensão.

4.1.6 FLUORQUINOLONAS

Fluorquinolonas[113] são antimicrobianos ativos contra bacilos Gram negativos, incluindo Pseudomonas aeruginosa, e exibem atividade contra Staphylococcus aureus, embora não sejam confiáveis contra essa bactéria. Sua atividade é limitada contra pneumococos e praticamente nula contra estreptococos em geral; enterococos apresentam resposta variável a esses fármacos, mas em geral são sensíveis às concentrações obtidas na urina. Listeria monocytogenes e outros bacilos Gram positivos não são usualmente sensíveis, com exceção de Bacillus anthracis. Cocos Gram negativos, incluindo as diversas espécies de Neisseria, são geralmente sensíveis: no entanto, tem-se observado resistência crescente do gonococo. Abrangem Escherichia coli, Klebsiella sp, Salmonella sp, S. typhi, Shigella sp, Campylobacter sp. (resistência aumentando rapidamente), Vibrio sp, Aeromonas sp, Yersinia enteroolitica, Brucella sp, Legionella sp, Morganella sp, H. influenzae, Citrobacter freundi, Serratia marcencens, Proteus sp, Providentia sp. Não há atividade contra a maioria das cepas de Acinetobacter. São pouco ativos contra anaeróbios. Ciprofloxacino e ofloxacino têm atividade sobre Mycobacterium tuberculosis e certas micobactérias atípicas. No entanto, resistência vem sendo descrita cada vez mais freqüentemente. São também indutores resistência de bacilos Gram negativos a antimicrobianos não-relacionados às quinolonas, como cefalosporinas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos. Levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino apresentam maior atividade contra cocos Gram positivos, sendo eficazes contra pneumococos, inclusive os resistentes à penicilina. Contra S. aureus as mais ativas são gatifloxacino e moxifloxacino, agindo inclusive contra cepas MRSA. No entanto, à medida que esses fármacos vêm sendo mais utilizados, a taxa de resistência também vem aumentando. Contra bactérias Gram negativas, as novas quinolonas são menos ativas do que ciprofloxacino, não tendo moxifloxacino atividade significativa contra Pseudomonas aeruginosa. Apresentam efeito pós-antibiótico prolongado e meias-vidas relativamente longas, permitindo intervalos de dose de 12 a 24 horas, o que favorece a adesão ao tratamento. Essas vantagens farmacocinéticas não devem respaldar emprego abusivo e sem critério de fluorquinolonas, mesmo porque alto custo e emergência crescente de resistência limitam seu uso. Infecções por microorganismos sensíveis a outros antimicrobianos não devem ser a priori tratadas com fluorquinolonas, cujo uso deve ser preservado para situações em que ocorram bactérias multirresistentes ou contra-indicações clínicas aos agentes de primeira linha, como penicilinas, penicilinas associadas a inibidores de betalactamases, macrolídeos e tetraciclinas.

Ciprofloxacino, protótipo das fluorquinolonas, tem amplo espectro, boa biodisponibilidade, boa penetração tecidual, meia-vida longa, relativa segurança e menor indução de resistência bacteriana em comparação aos agentes de introdução mais recente no mercado. Atinge níveis sistêmicos, ao contrário de norfloxacino que só mostra concentrações adequadas em urina e fezes e tem espectro mais estreito, sendo pouco ativo contra microorganismos Gram positivos. Ciprofloxacino deve ser reservado ao tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas multirresistentes, incluindo Pseudomonas aeruginosa, pois apresenta as menores concentrações inibitórias contra bacilos Gram negativos. Sua atividade é limitada contra Staphylococcus aureus e pneumococos e praticamente nula contra estreptococos em geral. O uso abusivo determina emergência crescente de resistência[114].

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

Maria Inês de Toledo/Simone Sena Farina/Lívia Luize Marengo

ATC/DDD

- J01MA02/1000 mg

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações [8, 28]

- Infecções causadas por bacilos Gram negativos aeróbios sensíveis a ciprofloxacino (infecções urinárias complicadas, geniturinárias, respiratórias, sinusite, cutâneas e de tecidos moles, ósseas e articulares, intra-abdominais – junto com metronidazol).

Contra-indicações [8, 28, 51]

- Hipersensibilidade ao ciprofloxacino ou a qualquer outra quinolona.
- História de doença nos tendões associada ao uso de quinolonas.
- Gravidez a termo.

Precauções [8, 28, 30, 31]

- Cautela em pacientes com história de epilepsia ou convulsões (diminui o limiar), miastenia grave, insuficiência renal (ver anexo 9).
- Não é antibiótico de primeira escolha para crianças e adolescentes e deve ser usado com muita cautela por efeitos adversos sobre as articulações.
- Evitar exposição à luz solar pelo risco de fotossensibilidade.
- Possibilidade de desenvolver colite pseudomembranosa (superinfecção) em uso prolongado.
- Potencial de desenvolver graves reações de hipersensibilidade, inclusive anafiláticas.
- Suspender o tratamento se ocorrerem reações psiquiátricas, neurológicas ou de hipersensibilidade.
- O medicamento altera resultados de testes de função hepática.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8,28-30, 51]

Adultos

Infecções sensíveis

- Dar 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou de 500 a 2.000 mg, por via intravenosa, a cada 8 ou 12 horas.

• Dar 500 mg, por via oral, em dose única (profilaxia).

Crianças

Infecções sensíveis

• De 5 a 17 anos: 20mg/kg, por via oral, a cada 12 horas.
• Dose máxima 1,5g/dia. Observação
• A infusão lenta (60 minutos) da solução diluída em veia de grande calibre diminui o desconforto para o paciente e reduz o risco de irritação venosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 29-31, 51]

• Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas.
• Meia-vida de eliminação: 4 horas (adultos), 2,5 horas (crianças).
• Metabolismo: hepático (metabólitos ainda ativos).
• Excreção: renal (30% a 50% em forma inalterada) e fecal.

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31, 51]

• Náusea, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diarréia, disfagia, anorexia.
• Pancreatite.
• Cefaléia, tremor, tontura, distúrbios do sono, depressão, confusão, alucinações, convulsões, parestesia, hipostesia, desordens do movimento, astenia.
• *Rash* (raramente eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica), prurido, eritema nodoso, petéquias.
• Vasculite.
• Aumento de uréia e creatinina.
• Fotossensibilidade, reações de hipersensibilidade (febre, urticária, angioedema, anafilaxia).
• Artralgia, mialgia, tenossinovite, inflamação e dano no tendão (especialmente em idosos usando corticosteróides).
• Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica.
• Distúrbios de visão, paladar e audição.
• Taquicardia, hipotensão, edema, síncope.
• Insuficiência renal, nefrite insterticial.
• Disfunção hepática (incluindo hepatite e icterícia colestática).

Interações medicamentosas [8, 28-31, 51]

• Aumento do efeito de ciprofloxacino: probenecida, metoclopramida.
• Redução do efeito de ciprofloxacino: antiácidos, cátions multivalentes e sucralfato.
• Com cafeína, pode provocar excitação do SNC.
• Ciclosporina resulta em aumento da creatinina sérica.
• Aumento o efeito anticoagulante da varfarina.
• Aumenta o efeito de hipoglicemiantes orais.

Aspectos farmacêuticos [31, 51]

• Armazenar à temperatura ambiente (15 a 25 ºC) e proteger da luz.
• A solução para infusão 0,2% pode ser administrada diretamente ou após diluição em outras soluções para infusão.
• Ciprofloxacino injetável é compatível com soro fisiológico, soluções de Ringer e Ringer lactato, soluções de glicose a 5% e 10%, solução de frutose a 10% e solução de glicose a 5% com 0,225% ou 0,45% de cloreto de sódio.
• Ciprofloxacino deve ser administrado logo após a diluição, por razões de caráter microbiológico e de sensibilidade à luz.
• Incompatibilidade: penicilina, heparina.
• Devido à fotossensibilidade da solução, as ampolas só devem ser retiradas da embalagem no momento do uso.

4.1.7 OUTROS

Metronidazol[115, 116] é anaerobicida e antiprotozoário. Como antibacteriano, é usado intravenosamente para tratar infecções anaeróbias graves situadas abaixo do diafragma, especialmente as causadas por B. fragilis. Também é ativo contra outras espécies de Bacteroides e Fusobacterium sp. Sobre anaeróbios Gram positivos, atua contra C. perfringens e C. difficile. A atividade aeróbica se faz sobre H. vaginalis e Helicobacter pylori. Bactérias suscetíveis raramente desenvolvem resistência a esse fármaco. Características chamativas são as restrições na gravidez e lactação, por apresentar potencial carcinogênico e excretar-se no leite materno, respectivamente. Também sua interação com álcool, com produção de efeito similar ao do dissulfiram. Por isso, suspende-se o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Tão logo seja viável clinicamente, a administração intravenosa deve ser substituída pela oral, pois os níveis séricos obtidos com as duas vias são comparáveis.

METRONIDAZOL

Maria Inês de Toledo/Hellen Duarte Pereira

ATC/DDD

- J01XD01/1500 mg

Apresentações

- Comprimido 250 mg.
- Comprimido 400 mg (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).
- Solução injetável 500 mg (uso hospitalar – não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Suspensão oral 40 mg/mL.
- Creme vaginal 5% (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).

Indicações [8, 28, 51]

- Tratamento de infecções por bactérias anaeróbias (Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium, incluindo Clostridium difficile, Fusobacterium e Bacteroides, incluindo Bacteroides fragilis, Gardnerella vaginalis, Helicobacter pylori e Campylobacter fetus).
- Tratamento de infecções por protozoários anaeróbios (Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis e Balantidium coli).
- Erradicação de Helicobacter pylori no tratamento de úlcera péptica (com antimicrobianos e anti-secretores).

Contra-indicações [28, 51]

- Dependência crônica de álcool.
- Hipersensibilidade ao metronidazol.
- Primeiro trimestre da gravidez.

Precauções [28, 30, 51]

- Apresenta reações do tipo dissulfiram (náusea, vômito, cólica abdominal, alteração do gosto e cefaléia) com a ingestão de álcool etílico.
- Lactação (ver anexo 7).
- O uso em crianças não tem segurança e eficácia estabelecidas salvo no tratamento de amebíase; usar com cautela.

- Associa-se a risco de neuropatia periférica.
- Insuficiência hepática (ver anexo 8).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28, 51]

Adultos

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dar 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas, ou em infusão intravenosa de solução com 500 mg de metronidazol em 100 mL de glicose a 5% (5 mg/mL), à velocidade de 8 mg/minuto. Após 2 a 3 dias, passa-se à via oral.
- Dar 800 mg, por via oral, como dose inicial e após 400 mg, a cada 8 horas, para manutenção.

Amebíase

- De 500 a 750 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 5 a 10 dias; dose máxima: 4 g/dia.

Giardíase

- Dar 250 mg, a cada 8 horas, por 7 dias; pode-se repetir o ciclo, com intervalo de 1 semana.

Tricomoníase

- Dar 2 g, por via oral, em dose única; ou 250 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 7 dias. Administrar também ao parceiro sexual.
- Creme: 1 aplicação (37,5 g), por via intravaginal, uma a duas vezes ao dia, por 5 a 10 dias.

Erradicação de H. pylori

- Dar 250 mg, por via oral, às refeições e ao deitar, por 14 dias (em associação com outros fármacos).

Crianças

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dar 30 mg/kg/dia, por via intravenosa, a cada 6 horas, por 2 a 3 dias; passa-se depois à via oral.
- Dar 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas.
- Neonatos: 7,5 mg/kg, a cada 24 horas (com menos de 1 semana de vida);

15 mg/kg/dia, fracionados a cada 12 horas (1 a 4 semanas).

Amebíase

- De 35 a 50 mg/kg, a cada 8 horas, por 10 dias; dose máxima: 2 g/dia.

Giardíase

- De 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 horas, por 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 29

- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas (oral).
- Meia-vida de eliminação: 8 a 10 horas (adultos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (60% a 80%, com 20% em forma inalterada).

Efeitos adversos [8, 28, 30, 51]

- Náusea, epigastralgia, anorexia (12%), vômitos, diarréia, pancreatite, gosto metálico na boca, xerostomia, estomatite e glossite.
- Neuropatia periférica, cefaléia, tontura, vertigem, ataxia, confusão mental, depressão e convulsões (raros).
- Neutropenia reversível, leucopenia, trombocitopenia (raras).
- *Rash*, prurido, edema puntiforme.

Interações medicamentosas [8, 29, 30]

- Metronidazol aumenta efeito de: anticoagulantes orais, amiodarona, bussulfano, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina e outros alcalóides do ergot, fluoruracila, fenitoína, lítio, tacrolimo.

- Aumento de efeito de metronidazol com: cimetidina.
- Redução de efeito de metronidazol com: colestiramina, fenitoína, fenobarbital.
- Evitar o consumo de álcool etílico durante o tratamento com metronidazol em todas as suas apresentações.

Orientações aos pacientes [28, 29]

- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas durante o uso do medicamento e até três dias após suspensão do tratamento.
- Em infecções vaginais, orientar para uso de preservativo e tratamento do(s) parceiro(s) sexual(is) para prevenção de re-infecção.
- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água durante ou após as refeições.
- Alertar para a possibilidade de ocorrência de tontura.

Aspectos farmacêuticos [29, 31, 51]

- Comprimidos, solução oral e creme vaginal devem ser guardados protegidos da luz, em local seco e à temperatura de até 25 °C (creme) ou 30 °C.
- Cada 500 mg da solução para infusão contêm 14 mEq de sódio.
- Cada frasco plástico de metronidazol contém uma solução estéril, não pirogênica e isotônica. Nenhuma diluição é necessária. Não deve ser refrigerada, mas estocada à temperatura ambiente e protegida da luz.
- A solução não deve ser utilizada por mais de 24 horas.
- A administração intravenosa com outros fármacos deve ser evitada.
- Aditivos não devem ser acrescentados à solução para infusão.
- Não se devem utilizar agulhas ou cânulas contendo alumínio.
- A estabilidade da solução à temperatura ambiente perdura por 30 dias.

4.2 ANTIFÚNGICOS

A abordagem medicamentosa das infecções fúngicas inclui agentes tópicos e sistêmicos, usados profilática (em pacientes imunodeprimidos) e terapeuticamente. Em infecções localizadas, os agentes tópicos são preferidos. Um exemplo disso é a candidíase oral, especialmente nas formas pseudomembranosa e eritematosa[117]. Em infecções generalizadas e mais graves, usam-se agentes sistêmicos.

No quadro que segue são assim classificados os representantes de uso corrente.

Classificação dos antifúngicos

Sistêmicos	Tópicos
Caspofungina	Cetoconazol
Flucitosina	Ciclopirox
Griseofulvina	Haloprogina
Itraconazol	Miconazol
Fluconazol	Nistatina
Cetoconazol	Terbinafina
Anfotericina B	Tolnaftato

A resistência fúngica a agentes terapêuticos disponíveis está aumentando, como reflexo de crescimento da população imunocomprometida e do uso cada vez mais freqüente de profilaxia e tratamento empírico com antifúngicos. A resistência predomina com imidazólicos, especialmente com fluconazol, mas também tem aumentado para anfotericina B.

Outros fármacos também têm sido empregados em infecções fúngicas. Amorolfina é um derivado morfolínico, disponível para uso tópico em onicomicoses distais, aplicado semanalmente por meio de esmalte. Em estudo piloto[118], foi usada sobre dentaduras associadas à estomatite por Candida. Solução desinfetante com partes iguais de peróxido de hidrogênio e água tem sido usada para mergulhar dentaduras. Clorexidina a 2%, sem ser considerada antifúngica, apresenta ação antimicótica em estomatite por dentadura, inibindo a aderência dos fungos ao acrílico dos aparelhos[119].

A profilaxia com antifúngicos está indicada em pacientes imunodeprimidos ou criticamente doentes, em quem se desenvolvem fungos oportunistas. O tratamento direciona-se à cura das lesões características.

Uso em profilaxia

A prevenção das infecções fúngicas deve ser buscada continuamente, por meio de restrição de antibioticoterapia de amplo espectro, combate a infecções fúngicas superficiais em pacientes imunodeprimidos e cuidados gerais para prevenir infecções hospitalares. Antifúngicos têm sido adicionados a outros antimicrobianos para a profilaxia de infecções em pacientes com neutropenia, sem evidência consistente de benefício. Há raras situações em que o benefício é indiscutível, como nos receptores de transplante de medula óssea[119].

Deve-se evitar profilaxia antifúngica, especialmente com fluconazol, pois pode levar ao desenvolvimento de resistência ou superinfecções por espécies não-sensíveis. Em profilaxia de candidíase orofaríngea de 4.226 adultos submetidos à quimioterapia ou radioterapia antineoplásica, antifúngicos absorvíveis (cetoconazol, itraconazol, fluconazol) e antifúngicos parcialmente absorvíveis (miconazol, clotrimazol) evidenciaram eficácia, ao contrário de antifúngicos não-absorvíveis (nistatina, anfotericina B), placebo e não-tratamento. Com fármacos absorvíveis, é preciso tratar nove pacientes para evitar um caso de candidíase oral (NNT = 9). Não houve diferenças de efeitos adversos encontrados entre agentes absorvíveis e não-absorvíveis, bem como entre todos os antifúngicos e placebo[120].

Não há evidências suficientes que comprovem diferenças estatisticamente significantes entre nistatina, fluconazol, clotrimazol comparados entre si e bochechos bucais de clorexidina com e sem nistatina sobre o risco de candidíase orofaríngea em pacientes submetidos a transplantes[121]. Fluconazol, itraconazol e nistatina comparados a placebo mostraram-se efetivos em reduzir incidência e recidivas de candidíase orofaríngea em pacientes com infecção por HIV. No entanto, o risco de desenvolvimento de resistência faz com que a profilaxia não seja procedimento de rotina. Profilaxia constante versus intermitente com fluconazol em pacientes portadores de infecção por HIV e com episódios agudos de candidíase oral não produz diferença quanto à emergência de resistência fúngica ao fármaco. Revisão sistemática[122] de ensaios clínicos que avaliaram eficácia de antifúngicos em profilaxia e tratamento de infecções fúngicas em pacientes HIV positivos concluiu pela evidência de eficácia de fluconazol em profilaxia, por insuficientes da-

dos com os outros agentes. Para tratamento, houve evidência de eficácia com nistatina, clotrimazol, fluconazol, cetoconazol e itraconazol.

Uso em tratamento

Compostos imidazólicos constituem a primeira escolha em micoses de mucosas. Possuem atividade e espectro similares, sendo ativos contra todos os fungos causadores de infecções superficiais de pele e mucosas. São eficazes e pouco tóxicos, geram baixos níveis de resistência e têm baixo custo. Quando necessário, fluconazol e itraconazol, agentes sistêmicos, são usados em terapia de manutenção, intermitente ou contínua.

Comparada à anfotericina B, caspofungina apresentou tendência à superioridade clínica e microbiológica no tratamento de candidíase orofaríngea e esofágica, com toxicidade significativamente menor[123].

Em ensaio clínico randomizado (n = 357)124, comprimido mucoadesivo de liberação prolongada de miconazol (aplicação tópica de 10 mg, uma vez ao dia) foi comparado a cetoconazol sistêmico (400 mg/dia), em tratamento de 7 a 14 dias para pacientes infectados por HIV e com candidíase orofaríngea. A resposta clínica dos dois medicamentos foi similar em 7 dias: 87% para miconazol e 90% para cetoconazol. Cetoconazol associou-se a maior ocorrência de efeitos adversos.

Lesões orais de paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana) são tratadas com itraconazol ou cetoconazol. São alternativas anfotericina B e sulfametoxazol/trimetoprima (clotrimoxazol).

Na revisão do Clinical Evidence[121] é feita categorização do benefício clínico que advém de alguns dos antifúngicos no manejo da candidíase orofaríngea. Classificação dos benefícios clínicos advindos de antifúngicos em candidíase orofaríngea [121].

Classificação	Em profilaxia	Em tratamento
Benefício definido	• Fluconazol, itraconazol ou nistatina em pacientes com aids em grau avançado • Antifúngicos tópicos (absorvíveis, parcialmente absorvíveis e não-absorvíveis) em infectados por HIV • Antifúngicos tópicos (absorvíveis e parcialmente absorvíveis) em pacientes adultos recebendo terapia de câncer	• Miconazol e fluconazol em crianças imunocompetentes e imunodeprimidas
Benefício provável	• Fluconazol em crianças imunodeprimidas (mais eficaz que nistatina oral e anfotericina B)	
Benefício desconhecido	• Profilaxia antifúngica em diabetes melito • Profilaxia antifúngica em adultos transplantados	• Tratamento antifúngico em diabetes melito • Tratamento antifúngico em estomatite associada a dentaduras • Tratamento antifúngico em adultos submetidos a tratamento quimioterápico ou radioterápico por câncer

4.2.1 ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS

Fluconazol é eficaz em prevenir infecções fúngicas invasivas e mortalidade total em pacientes não-neutropênicos e criticamente doentes, embora dose ótima e duração de uso não estejam determinadas[125]. Em centros de transplante com alta incidência de infecções fúngicas invasivas ou em situações de alto risco individual, a profilaxia antifúngica com fluconazol parece apropriada e não se acompanhou de aumento na resistência fúngica. Em casos de transplante hepático (10% de infecções fúngicas invasivas), requer-se profilaxia em 14 receptores para prevenir uma infecção126. Na revisão do Clinical Evidence, cita-se ensaio clínico que indicou superioridade de fluconazol sobre clotrimazol na redução de recorrência de candidíase orofaríngea[121]. Também não há suficiente evidência de que fluconazol seja melhor do que anfotericina B em pacientes neutropênicos com câncer. Nesses, anfotericina intravenosa deve ser preferida para tratamento empírico ou uso profilático porque é o único antifúngico com aparente efeito sobre mortalidade[127].

É usado no tratamento de manutenção de meningite criptocócica de pacientes aidéticos. É o fármaco de escolha em meningite por Coccidioides, devido a menor morbidade em comparação a anfotericina B intratecal. Também em pacientes com infecção por HIV, fluconazol em suspensão foi superior a nistatina em suspensão para redução de sinais e sintomas de candidíase orofaríngea[121]. Igualmente, em crianças imunocompetentes e imunocomprometidas, fluconazol superou nistatina na cura clínica de candidíase orofaríngea.

Em comprimidos de 150 mg, é usado para tratamento de candidíase vaginal (em dose única) ou onicomicose (em dose semanal).

FLUCONAZOL

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD
- J02AC01/200 mg

Apresentações
- Cápsula 100 mg
- Cápsula 150 mg (não consta na relação de medicamentos para a atenção primária do estado).
- Solução injetável 2 mg/mL (não constam na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado)..

Indicações [8, 28]
- Micoses profundas causadas por Candida sp, Criptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, abrangendo:
- candidíase vaginal.
- candidíase mucosa (inclusive em esofagite não-responsiva a cetoconazol).
- candidíase urinária.
- candidíase invasiva em pacientes não-neutropênicos.
- criptococose não-meníngea.
- meningite criptocócica leve (tratamento e prevenção em portadores de HIV).
- meningite por Coccidioides immitis (primeira opção).

- Histoplasmose.
- Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.
- Dermatomicoses.

Contra-indicação [8, 28, 31]

- Hipersensibilidade ao fármaco e outros componentes da fórmula.

Precauções [8, 28, 30, 31, 51]

- Em tratamento prolongado, ajustar doses em insuficientes renais, de acordo com a depuração da creatinina endógena. Não é necessário ajuste em terapia de dose única (ver anexo 9).
- Monitorar a função hepática em casos de administração de altas doses, tratamentos de longa duração ou uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos.
- Suspender o tratamento se surgirem sinais ou sintomas de doença hepática (risco de necrose hepática).
- Monitorar elecardiograficamente quando a terapia é concomitante com medicamentos indutores de prolongamento do intervalo QT, havendo predisposição a palpitações, extra-sístoles ventriculares e síncope.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 51]

Observações

- A administração por vias oral e intravenosa admite a mesma dose diária de fluconazol.
- Em adultos, a infusão intravenosa contínua é feita à velocidade máxima de 200 mg/hora.
- Em crianças, a infusão intravenosa contínua dura no mínimo 2 horas.
- Em pacientes imunocomprometidos, a duração de tratamento é mais longa (em geral, 14 dias).
- Em neonato com mais de 2 semanas, a administração é a cada 72 horas; em neonatos entre 2 a 4 semanas de vida, administra-se a cada 48 horas.

Adultos

Tratamento de candidíases

- Candidíase vaginal: dose única de 150 mg, por via oral.
- Candidíase vaginal recorrente: 100 mg, em dose única semanal, por 6 meses.
- Candidíase mucosa (exceto vaginal): 50 mg, uma vez ao dia, por 7 a 14 dias.
- Candidíase urinária: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Candidíase pulmonar: 100 mg, uma vez ao dia, por 7-14 dias.
- Candidíases invasivas: 400 mg iniciais e 200 mg diários em infecções invasivas, aumentando para 400 mg diários, se necessário.

Tratamento de criptococoses

- Criptococose não-meníngea: 400 mg, uma vez ao dia, por 10 semanas.
- Meningite criptocócica (tratamento): dose inicial de 400 mg, por vias oral ou intravenosa, seguida de 200 mg, uma vez ao dia, por 6 a 8 semanas.
- Prevenção de recidiva de meningite criptocócica em portadores de HIV: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia ou 100 a 200 mg diários, por infusão intravenosa.

Tratamento de coccidioidomicoses

- Meningite (primeira opção): 400 a 800 mg, uma vez ao dia, por via oral ou intravenosa, por 9 a 12 meses.
- Pulmonar: 200 a 400 mg, uma vez ao dia, por via oral ou intravenosa.

Tratamento de histoplasmose

- Dar 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea

- Dar 400 mg, por via oral ou intravenosa, por 7 dias.

Tratamento de dermatomicoses
- Dar 50 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 6 semanas no máximo.

Crianças

Tratamento de candidíases
- Candidíase mucosa (exceto vaginal): 3 a 6 mg/kg no primeiro dia, por vias oral ou intravenosa, seguidos de 3 mg/kg, uma vez ao dia, por 7 a 14 dias.
- Candidíases invasivas: 6 a 12 mg/kg, por vias oral ou intravenosa, por 6 a 8 semanas.
- Dose máxima: 400 mg diários.

Tratamento de meningite criptocócica
- Dose inicial de 400 mg, por via oral ou intravenosa, seguida de 200 mg, uma vez ao dia, por 6 a 8 semanas.

Prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos
- De 3 a 12 mg/kg, por via oral ou intravenosa, por 7 dias.

Tratamento de dermatomicoses
- Dar 50 mg, por via oral, uma vez ao dia, enquanto dura a neutropenia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 30, 31, 51]
- Absorção independente da presença de ácidos ou alimentos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida: 30 horas (triplica em pacientes com DCE inferior a 20 mL/minuto e é muito prolongada em prematuros).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (predominante em forma ativo; 11% como metabólitos).
- É removido por diálise.

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31]
- Náusea, vômitos, dores abdominais, dispepsia, distúrbio de paladar, flatulência, diarréias.
- Cefaléia, vertigens.
- Elevação transitória das enzimas hepáticas (5-11%), necrose hepática e outros disfunção hepática.
- Alopecia, prurido, *rash*, angioedema, anafilaxia, síndrome de Stevens- Johnson.
- Hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia.
- Prolongamento do intervalo QT.

Interações medicamentosas [8, 28, 30]
- Aumento dos efeitos de fluconazol: hidroclorotiazida, ritonavir, ciclosporina.
- Diminuição dos efeitos de fluconazol: rifampicina.
- Fluconazol aumenta os efeitos de: varfarina, glibenclamida, nevirapina, saquinavir, zidovudina e fenitoína.

Aspectos farmacêuticos [30]
- Armazenar cápsula ou suspensão em temperatura abaixo de 30 ºC.
- Armazenar soluções injetáveis em refrigerador, protegendo contra congelamento.
- Exposição breve do produto a temperaturas acima de 40 ºC não afeta a atividade.

4.2.2 ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

Miconazol é usado topicamente. Não tem emprego sistêmico devido à toxicidade. É ativo contra todos os fungos patogênicos e oportunistas, exceto Aspergillus e Phycomycetes. Raramente desenvolve-se resistência adquirida a ele. É equivalente aos demais agentes imidazólicos, sendo usado para tratamento da maioria das micoses cutâneas. Foi selecionado porque apresenta

variadas formas farmacêuticas que propiciam tratamento em micoses de diferentes localizações. Em ensaio clínico randomizado (n = 357)124, comprimido mucoadesivo de liberação prolongada de miconazol (aplicação tópica de 10 mg, uma vez ao dia) foi comparado a cetoconazol sistêmico (400 mg/dia), em tratamento de 7 a 14 dias para pacientes infectados por HIV e com candidíase orofaríngea. A resposta clínica dos dois medicamentos foi similar em 7 dias: 87% para miconazol e 90% para cetoconazol. Cetoconazol associou-se a maior ocorrência de efeitos adversos. Candidíase vaginal sintomática em mulheres gestantes ou não deve ser tratada com imidazólicos tópicos, por não mais de uma semana. Tratamento de sete dias cura mais de 90% dos casos. Não há evidência de que um agente seja melhor do que outro[128]. Candidíase cutânea e de unhas responde aos agentes imidazólicos[129].

Cetoconazol tem ação sistêmica após absorção oral, mas não é mais utilizado sistemicamente por haver outros representantes com mesmo espectro, porém mais eficazes e menos tóxicos. Tem atividade in vitro contra a maioria dos dermatófitos, Candida sp, B. dermatitidis, C. immitis, H. capsulatum, P. brasiliensis e C. neoformans, mas algumas espécies de Candida são resistentes. Foi selecionado em forma de xampu.

NITRATO DE MICONAZOL

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD

- D01AC02

Apresentações

- Creme 2% (Não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Creme vaginal 2%.
- Loção 2%.
- Gel oral 2% (Não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Pó 2% (Não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicação [28, 30]

- Infecções fúngicas de pele, mucosas ou fâneros.

Contra-indicação [8, 29, 30]

- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Precauções [8, 29, 30]

- Preparação intravaginal pode causar danos aos contraceptivos de látex, tornando necessário um método contraceptivo adicional durante a administração local do fármaco.
- Insuficiência hepática (ver anexo 8) e renal.
- Não é necessário ajuste de dose específico durante diálise.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28, 30]

Adultos e crianças (2 anos ou mais)

Infecções de pele

- Aplicar nas lesões, topicamente, duas vezes ao dia.
- Continuar por 10 dias após o desaparecimento das lesões.

Infecções de mucosa

- Aplicar, topicamente, 1 ou 2 vezes ao dia.

Infecções de fâneros
• Aplicar, topicamente, nas áreas afetadas, duas vezes ao dia.
Adultos
Vulvovaginite por Candida
• Aplicar 200 mg, por via vaginal, ao dormir, durante 3 dias; ou: 100 mg, por via vaginal, ao dormir, durante 7 dias; ou: 1.200 mg, por via vaginal, em dose única.
Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]
• Pico de concentração sérica: 4 horas (oral), 18,4 horas (vaginal).
• Metabolismo: hepático.
• Excreção: renal (menos de 1%) e fecal (50%).
• Meia-vida de eliminação: 24 horas.
Efeitos adversos [8, 28-30]
• Irritação, prurido e queimação no local da aplicação, maceração da pele, dermatite de contato.
Interações medicamentosas [8, 28, 30]
• Não se encontram interações com o medicamento em uso tópico.
Orientações aos pacientes [29, 31]
• Orientar para empregar as preparações de creme e loção somente na pele.
• Orientar para não administrar em olhos, nariz ou boca. Se houver contato com estas áreas remover o medicamento imediatamente.
• Orientar para suspender o tratamento se surgirem reações nos locais de aplicação.
Aspectos farmacêuticos [29]
• O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30 ºC) e protegido de calor e luz direta.

4.3 ANTIPARASITÁRIOS

4.3.1 ANTI-HELMÍNTICOS

Albendazol – passível de ser administrado em dose única e bem tolerado – tem sido considerado como primeira escolha para algumas helmintíases in- testinais. No entanto, não foi avaliado em quadros graves. É medicamento de escolha para hidatidose causada por E. granulosus, sendo usado como coadjuvante de ressecção cirúrgica ou drenagem percutânea do cisto. Também tem sido prescrito em neurocisticercose por T. solium. Revisão Cochrane130 de sete estudos avaliou o tratamento de massa de filariose linfática com albendazol em monoterapia ou como coadjuvante de outros agentes antifiláricos. Em comparação a placebo, determinou menor densidade de filárias em seis meses. Teve desempenho levemente pior do que ivermectina e foi similar em comparação a dietilcarbamazina. Dada à diversidade de resultados, não foi possível evidenciar o efeito de albendazol sobre parasitas adultos e larvários, quer isolado ou em combinação com outros fármacos. Também pode ser usado em larva migrans cutânea. Albendazol, assim como mebendazol, é embriotóxico e teratogênico em ratos. No entanto, não existem estudos clínicos que mostrem esse efeito em humanos[131]. A dose em criança até dois anos deve ser reduzida para 200 mg8.

Ivermectina é anti-helmíntico bastante eficaz no tratamento da estrongiloidíase humana, sendo recomendada como primeira escolha pela maior

parte das fontes. Também é útil em escabiose, filaríase e larva migrans cutânea. É o fármaco de escolha para oncocercose, sendo preferida à dietilcarbamazina por- que não causa reações graves associadas à destruição das microfilárias. Como tratamento de massa para erradicação de filariose linfática[132], ivermectina e dietilcarbamazina foram avaliadas em relação ao número de formas parasitárias adultas. Ivermectina e dietilcarbamazina mataram 96% e 57% dos parasitas e reduziram sua produção em 82% e 67%, respectivamente. Alguns indivíduos responderam pobremente ao tratamento. Em tratamentos de longo prazo corre- se o risco de toxicidade.

Mebendazol é eficaz (índices de cura parasitológica superiores a 90%) em grande número de helmintíases e tem mínimos efeitos adversos, pois não é praticamente absorvido. Pode ser administrado em dose única ou em seis doses, em três dias subseqüentes. Pode ser administrado a adultos e crianças com mais de dois anos de idade. Embora sua teratogenicidade não tenha sido confirmada em humanos, metronidazol não é recomendado a gestantes (primeiro trimestre)[133] ou crianças com menos de dois anos de idade[134]. Estudos de pós-marketing mostraram que mulheres no primeiro trimestre da gravidez que inadvertidamente usaram o medicamento não apresentaram índices de aborto espontâneo ou malformações diferentes da população em geral. Devido à pre-valência de infecções parasitárias, considera-se que o benefício do tratamento supera os riscos[131].

ALBENDAZOL

César Augusto Braum

ATC/DDD

• P02CA03/400 mg

Apresentação

• Comprimido mastigável 400 mg.
• Comprimido 200 mg (incluído pela SES).

Indicações [8, 28-31, 35, 36, 131]

• Infestações helmínticas por nematódios (causadas por Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Toxocara canis, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis, Enterobius vermicularis, Trichinella spiralis, Wuchereria bancrofti).
• Infestações helmínticas por cestódios causadas por Echinococcus granulosus (cisto hidático), Taenia saginata, Taenia solium (neurocisticercose).

Contra-indicações [28]

• Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções [29, 30, 36, 131]

• Pacientes tratados para neurocisticercose devem receber terapia prévia por vários dias com corticosteróides para evitar as reações inflamatórias decorrentes da morte dos cisticercos cerebrais.
• Avaliação de risco-benefício é necessária, pois corticosteróides aumentam o risco de lesões na retina induzido por albendazol.
• Monitorar função hepática e toxicidade medular em tratamentos prolongados.
• Insuficiência hepática (ver anexo 8).
• Em crianças com menos de 2 anos, a segurança não está claramente definida, mas seu uso é permitido em doses mais baixas.

• Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-31, 35, 36, 131]

Adultos e crianças acima de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, enterobíase, triquiuríase, estrongiloidíase)

• Dar 400 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 3 semanas, principalmente em enterobíase.

Infecções por cestódios

Equinococose cística (E. granulosus)

• Mais de 60 kg: 400 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 1 a 6 meses.
• Menos de 60 kg: 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas doses, por 1 a 6 meses; dose máxima: 800 mg/dia. Equinococose alveolar (E. multilocularis)
• Mesmo esquema posológico anterior, mas o fármaco é marginalmente eficaz, sendo a intervenção cirúrgica usualmente necessária. Neurocisticercose (T. solium)
• Mais de 60 kg: 400 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, por 8 a 30 dias.
• Menos de 60 kg: 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas doses diárias, por 8 a 30 dias; dose máxima: 800 mg/dia.
• O curso de terapia pode ser repetido, se necessário. Teníase (T. saginata)
• Dar 400 mg/dia, por via oral, durante 3 dias.

Crianças menores de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, enterobíase, triquiuríase, estrongiloidíase)

• Dar 200 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 3 semanas, principalmente em enterobíase.

Infecções por cestódios

Equinococose cística (E. granulosus)

• Dar 7,5 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia; máximo de 400 mg/dia. Teníases (Taenia saginata e T. solium)
• Dar 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 36, 131]

• A absorção pode ser aumentada com alimentação rica em gorduras.
• Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
• Meia-vida: 4 a 15 horas.
• Metabolismo: fígado (metabólito ativo na forma de sulfóxido).
• Excreção: renal (metabólitos inativos).

Efeitos adversos [8, 28-31, 35, 36]

• Dor epigástrica, diarréia, náusea, vômitos.
• Cefaléia, tontura (leves e transitórios em terapia de curto prazo).
• Erupções cutâneas, prurido, urticária, edema, alopecia.
• Aumento dos níveis séricos das transaminases, icterícia (rara), colestase.
• Fadiga.
• Febre.
• Leucopenia, trombocitopenia (em tratamentos prolongados).

Interações medicamentosas [29-31]

• Corticosteróides e praziquantel em uso concomitante aumentam os níveis plasmáticos do albendazol.
• Cimetidina aumenta a biodisponibilidade de albendazol.

Orientações aos pacientes [29, 30, 36]

• Orientar para ingerir durante as refeições para aumentar a absorção do fármaco.
• Alertar para não ingerir as duas doses ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos [29-31]

• Armazenar os comprimidos em local seco, ao abrigo de luz e calor.

IVERMECTINA

César Augusto Braum

ATC/DDD

• P02CF01/12 mg

Apresentação

• Comprimidos de 6 mg.

Indicações [8, 28-31, 36]

• Infecções helmínticas causadas por nematódios (Onchocerca volvulus, Strongyloides stercoralis).
• Filaríase linfática por Wuchereria bancrofti.
• Larva migrans cutânea.
• Pediculose de couro cabeludo.
• Escabiose.

Contra-indicação [36]

• Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções [28-31, 36]

• O uso de anti-histamínicos ou corticosteróides reduz as reações alérgicas ocasionadas pela desintegração das microfilárias.
• Não está definida a segurança em crianças pesando menos de 15 kg.
• Fator de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [8, 28-31, 36]

Adultos e crianças maiores de 5 anos (acima de 15 kg)

Tratamento de oncocercose

• Dar 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única. A dose pode ser repetida a cada 6 ou 12 meses.

Programa de eliminação de oncocercose

• Dar 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única, anual ou bianual.

Tratamento de estrongiloidíase

• Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou durante 2 dias. Doses adicionais não são necessárias, exceto em pacientes imunodeprimidos, nos quais a terapia pode ser repetida após duas semanas.

Tratamento de filaríase linfática

• De 150 a 400 microgramas/kg, por via oral, em dose única.

Programa de controle de filaríase

• Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em conjunto com 400 mg de albendazol, por via oral, em dose única anual.

Larva migrans cutânea

• De 150 a 200 microgramas/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 1 a 2 dias.

Pediculose capitis

• Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetindo o tratamento no 2º e no 10º dia ou após 7 e 14 dias, ou 300 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 1 semana.

Pediculose pubis

• Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 10 e 14 dias, ou 250 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 1 semana.

Escabiose
- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou 250-300 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 7 e 14 dias. O tratamento de todos os membros da família é aconselhado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [28-31, 36]
- Absorção oral rápida.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Meia-vida: 18 a 35 horas.
- Em oncocercose, a resposta inicial acontece após 2 semanas, e o pico de resposta ocorre após 3 a 6 meses.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fezes (durante mais de 12 dias) e urina (menos de 1%).

Efeitos adversos [28-31, 36]
- Diarréia, náusea, vômito, dor abdominal.
- Elevação sérica das enzimas hepáticas.
- Reação de Mazzotti em indivíduos infectados, causada por morte de microfilárias e caracterizada por artralgia ou mialgia, febre, linfoadenopatia, prurido, erupções cutâneas, taquicardia, hipotensão e alterações oftálmicas.
- Dor de cabeça, tontura, desmaios, insônia, tremores, sonolência, ataxia, midríase, letargia.

Interações medicamentosas [30]
- Aumento de efeito: depressores do sistema nervoso central.

Orientações aos pacientes [30]
- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água e com o estômago vazio.
- Orientar para notificar se houver suspeita de gravidez e a ocorrência de amamentação natural.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 36]
- Os comprimidos devem ser armazenados a temperatura inferior a 30 ºC e abrigo de luz e umidade.

MEBENDAZOL

César Augusto Braum

ATC/DDD
- P02CA01/200 mg

Apresentações
- Comprimidos de 100 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações [8, 28-31, 36, 131]
- Infecções gastrintestinais por nematódios (Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura, Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis).

Contra-indicações [29, 30, 36]
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções [8, 28-31, 36]
- Este medicamento não é efetivo no tratamento da hidatidose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-31, 36]

Adultos e crianças com mais de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, triquiuríase, estrongiloidíase)
- Dar 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 3 dias consecutivos; ou 500 mg, por via oral, em dose única; se não houver cura, um segundo curso pode ser dado após 3 semanas.

Enterobíase
- Dar 100 mg, por via oral, em dose única, repetida após 2 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [28-31, 36]
- Absorção pobre e errática.
- Pico sérico: 2 a 5 horas.
- Meia-vida: 2,5 a 5,5 horas.
- Metabolismo: hepático; de primeira passagem.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos [8, 28-31, 36, 131]
- Dor epigástrica, diarréia, distensão abdominal (expulsão maciça dos parasitas).
- Erupções cutâneas, urticária, alopecia.
- Neutropenia, agranulocitose (raro).
- Hipospermia (rara).
- Anormalidades reversíveis nos testes de função hepática.
- Convulsão.

Interações medicamentosas [29-31, 36]
- Cimetidina aumenta a biodisponibilidade de mebendazol.
- Redução dos efeitos terapêuticos de mebendazol: carbamazepina, fenitoína.

Orientações aos pacientes [8, 28-30]
- Esclarecer que o comprimido pode ser mastigado, engolido inteiro ou misturado na comida.
- Em necaturose, alertar para a necessidade de suplementação diária à base de ferro durante o tratamento e por até 6 meses após seu término.
- Em infecção por Trichuris trichiura, orientar para a necessidade de lavar as roupas de cama após tratamento, para evitar re-infecção.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 36]
- Armazenar em lugar fechado, ao abrigo de calor e luz.

4.3.2 ANTIPROTOZOÁRIOS

4.3.2.1 Amebicida, giardicida e tricomonicida

Metronidazol tem sido a primeira escolha para casos de infecção ativa por Entamoeba histolytica (disenteria ou abscesso), estimando-se eficácia de 90%. Para pacientes assintomáticos, recomendavam-se fármacos ativos na luz intestinal, sendo que metronidazol também é utilizado nessa condição. Em revisão do Clinical Evidence[135], não se encontram estudos controlados por placebo que atestem o benefício do fármaco em disenteria amebiana endêmica. Nove estudos compararam metronidazol versus tinidazol, a maioria deles mostrando altas taxas de falha de tratamento (permanência de sintomas ou de parasitas depois de 30 dias) e reações adversas com metronidazol. Em tricomoníase, metronidazol também é fármaco de escolha. Nessa condição, tratamentos locais, como iodopovidona, acidificação da vagina por meio de duchas com vinagre e instilação de lactobacilos não superam a eficácia de metronidazol sistêmico. Recomenda-se tratar a paciente e seu parceiro com metronidazol[135]. Em giardíase, metronidazol é a primeira escolha. Metronidazol em doses repetidas mostrou eficácia similar

a secnidazol em dose única[136] e a tinidazol em dose única[137]. Furazolidona é alternativa escolhida para crianças pela comodidade da apresentação líquida, mas a taxa de sucesso é menor[135].

METRONIDAZOL

(ver página 91)

4.3.2.2 Medicamentos contra toxoplasmose e adjuvantes

A maioria das infecções causadas por Toxoplasma gondii são autolimitadas, não requerendo tratamento. Exceções são comprometimento ocular e infecção em pacientes imunodeprimidos. Outro aspecto a considerar é o comprometimento encefálico em pacientes aidéticos. Não há consenso sobre a melhor estratégia de controle da toxoplasmose congênita. Não há estudos randomizados sobre tratamento de toxoplasmose em gestantes e recém-nascidos com toxoplasmose congênita. Atovaquona parece ser o medicamento mais promissor[138]. Afirma-se que o tratamento de toxoplasmose durante a gravidez reduz em 60% a chance de infecção do feto, mas revisão sistemática não identificou nenhum estudo comparativo útil para discernir se há eficácia do tratamento da toxoplasmose em gestantes[139]. A prevenção primária da infecção congênita consiste em detectá-la e preveni-la no feto, e a secundária objetiva reduzir a gravidade das seqüelas. Recém-nascidos com infecção devem ser tratados, mesmo que assintomáticos, pois séries de casos com controles históricos demonstraram redução de complicações. O impacto de medicamentos preventivos não está definido pela falta de evidências[140]. Associações de medicamentos mostram-se mais eficazes do que monoterapias. No entanto, há resultados controversos e muitos efeitos adversos, sugerindo que não sejam condutas efetivas. A decisão de tratar toxoplasmose ocular deve ser tomada pelo oftalmologista frente a sinais de gravidade, como diminuição de acuidade visual, lesões maculares ou peripapilares, entre outras. Lesões pequenas e periféricas podem não ser tratadas em pacientes imunocompetentes. Revisão sistemática não evidenciou a utilidade do tratamento rotineiro com antimicrobianos em retinocoroidite, recomendando a realização de ensaios clínicos randomizados[141].

Espiramicina é medicamento restrito para tratamento de toxoplasmose no primeiro trimestre da gravidez para prevenir a transmissão ao feto. Espiramicina não ultrapassa eficazmente a placenta. Pequenas coortes compararam espiramicina isolada, pirimetamina mais sulfadiazina ou a combinação dos dois tratamentos versus não-tratamento. Em cinco estudos, o tratamento materno reduziu as taxas de infecção fetal em comparação a não-tratamento ($P < 0.01$). Nos outros quatro estudos, não houve redução significativa da infecção fetal. Não se demonstraram diferenças entre os tratamentos. Ambos demonstraram boa tolerabilidade e não se observaram efeitos teratogênicos[142].

Folinato de cálcio é medicamento coadjuvante que corrige o risco de supressão da medula óssea.

Pirimetamina com sulfadiazina ou clindamicina mostra-se igualmente efetiva. Está contra-indicada nos três primeiros meses.

Sulfadiazina com pirimetamina constitui o tratamento padrão, acompanhada de ácido folínico. Cerca de 80% dos pacientes que toleram a associa-

ção têm evolução favorável. Em recém-nascidos utilizam-se pirimetamina e sulfadiazina acompanhadas de ácido folínico pelo período de um ano, havendo divergência quanto a doses. A sulfa acarreta risco de kernicterus no neonato e deve ser evitada no terceiro trimestre da gravidez.

ESPIRAMICINA

Gabriela Costa Chaves

ATC/DDD

- J01FA02/3000 mg

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicação [29-31, 47]

- Toxoplasmose ativa no primeiro e terceiro trimestres da gravidez como prevenção de toxoplasmose congênita.

Contra-indicação [29, 30, 47]

- Hipersensibilidade à espiramicina.

Precauções [29, 30, 47, 143]

- O tratamento na gestante deve ser iniciado imediatamente após diagnóstico de infecção por Toxoplasma gondii.
- Se infecção fetal for diagnosticada, pirimetamina, sulfadiazina e folinato de cálcio poderão ser administrados à mãe depois das primeiras 12-14 semanas da gravidez e ao recém-nascido no período pós-natal.
- Há hipersensibilidade cruzada com macrolídeos.
- A avaliação de risco-benefício deverá ser considerada quando a gestante apresentar obstrução biliar ou comprometimento hepático.
- Comprometimento hepático (ver anexo 8).
- Cautela em gestantes com insuficiência renal, problemas gastrintestinais e doenças cardiovasculares.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [30, 47]

Tratamento de toxoplasmose ativa na gravidez

- Dar 1 g, por via oral, a cada 8 horas, durante toda a gravidez.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Meia-vida: 5,5 a 8 horas.
- Pico de concentração plasmática: 3 a 4 horas.

Efeitos adversos [29-31]

- Incidência acima de 10%: diarréia, náusea, vômito, anorexia, disfagia, dor abdominal, colite espástica e dor epigástrica.
- Incidência de 1%: *rash* cutâneo (urticariforme, prurítico, maculopapular).
- Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, parada cardíaca (raro).
- Vasculite (raro).
- Leucopenia; trombocitopenia (raro).
- Hepatite colestática (raro).

Interações medicamentosas [29, 30]

- Aumento de efeito/toxicidade de espiramicina: amiodarona, amitriptilina, amoxapina, astemizol, claritromicina, dolasetrona, doxepina, droperidol, enflurano, fluconazol, fluoxetina, haloperidol, halotano, imipramina, isoflurano, nortriptilina, risperidona, sulfametoxazol, trimetoprima.

- Redução de efeito de espiramicina: carbidopa + levodopa.
- Espiramicina aumenta o risco de ergotismo com uso simultâneo de derivados do ergot.
- Espiramicina aumenta ou prolonga os efeitos depressores de fentanila.

Orientações às pacientes [29, 47]

- Orientar para ingerir com estômago vazio, isto é, 2 horas antes ou 3 horas após as refeições.

Aspectos farmacêuticos [47]

- Manter ao abrigo do ar e à temperatura de 15 a 30 ºC.

FOLINATO DE CÁLCIO

(ver página 48)

PIRIMETAMINA

Gabriela Costa Chaves

ATC/DDD

- P01BD01/75 mg

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicação [28, 47]

- Tratamento de toxoplasmose, em combinação com sulfadiazina ou clindamicina e folinato de cálcio.

Contra-indicações [28-31, 47]

- Primeiro e último trimestres de gravidez.
- Insuficiências hepática e renal.
- Hipersensibilidade a pirimetamina ou componente da formulação.
- Anemia megaloblástica ou outras deficiências de ácido fólico.

Precauções [28, 29, 31]

- Altas doses de pirimetamina ocasionam deficiência de ácido fólico; esta deve ser corrigida com a suplementação de folinato de cálcio que protege contra a toxicidade medular.
- Monitorar contagem de células sangüíneas, especialmente em tratamento com altas doses.
- Cautela com outras causas de deficiência de ácido fólico, como alcoolismo e síndrome de má-absorção, e histórico de convulsões.
- Avaliar risco-benefício da amamentação durante o tratamento de toxoplasmose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28-30, 47]

Adultos

- De 50 a 75 mg, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com 1 a 4 g/dia de sulfadiazina, durante 1 a 3 semanas. A dose deve ser reduzida à metade para cada medicamento e continuada por 4 a 5 semanas.

Pacientes com HIV/aids e outras imunodeficiências

- Dose de ataque: 200 mg, por via oral, seguidos de 50 a 75 mg, uma vez ao dia, em combinação com sulfadiazina (1 a 1,5 g, por via oral, a cada 6 horas) ou clindamicina (600 mg, por via oral, a cada 6 horas), por 4 a 6 semanas. Adicionar foli-

nato de cálcio (10 a 15 mg, por via oral, diariamente, durante o mesmo período).
- Dose supressiva: 25 a 50 mg/dia, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com sulfadiazina (2 a 4 g/dia), por longos períodos.

Gestantes (no 2o trimestre)
- Dar 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 a 4 semanas.

Neonatos e crianças
- De 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, por 4 semanas (sem manifestação da doença) ou 6 a 12 meses (com manifestação da doença), em combinação com sulfadiazina (100 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias).
- Na manutenção, a dose mais baixa é recomendada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]
- Pico de concentração plasmática: 2 a 6 horas.
- Meia-vida: 80 a 95 horas (adultos) e 64 horas (crianças).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e leite materno.

Efeitos adversos [28-31, 47]
- Anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia.
- Nefrotoxicidade.
- Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica (raros), *rash* cutâneo, urticária, doença do soro, dermatite exfoliativa, hepatite.

Interações medicamentosas [29, 47]
- Aumento de efeito/toxicidade de pirimetamina: outros antifólicos (sulfametoxazol+trimetoprima, metotrexato).
- Zidovudina, aurotioglicose, lorazepam, dapsona, sulfadiazina (nefrotoxicidade em 40% dos pacientes imunocomprometidos).

Orientações aos pacientes [29, 47]
- Orientar para a ingestão do medicamento durante as refeições, se surgirem sinais de irritação gástrica.
- Orientar para notificar se surgirem erupções cutâneas.
- Orientar para a manutenção de adequada higiene oral.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]
- Manter o medicamento em locais secos, ao abrigo da luz e com temperatura entre 15 a 25 °C.

ATENÇÃO: administrar ácido folínico (5 a 10 mg/dia) durante tratamento com pirimetamina. Interromper uso de pirimetamina na presença de *rash* cutâneo, dor de garganta, palidez, púrpura e glossite.

SULFADIAZINA

(ver página 78)

5.

Outros

5.1 SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD

- A12BA51

Apresentação

- Pó para solução oral

Composição por litro após preparo: cloreto de sódio 2,6 g (65 mmol de sódio), glicose anidra 13,5 g (75 mmol de glicose), cloreto de potássio 1,5 g (20 mmol de potássio e 65 mmol de cloreto), citrato de sódio diidratado 2,9 g (10 mmol de citrato).

Indicações [8, 28, 31, 35, 47]

- Reposição hidreletrolítica.
- Tratamento de diarréia aguda em crianças.
- Tratamento de desidratação.

Precauções [8, 28, 31, 35, 47]

- Cautela em pacientes com baixo débito urinário.
- A reidratação é prevista para fornecer 75 mL/kg em 4 horas, após o que deve ser avaliado o estado do paciente. A oferta da solução de hidratação oral deve continuar até que cesse a diarréia.
- Maiores volumes são dados quando há diarréia muito freqüente.
- Em caso de vômito, suspender a reidratação por 10 minutos, recomeçando em velocidade menor.
- A amamentação ao peito deve ser mantida, por demanda.
- A alimentação usual deve ser mantida após 4 horas de reidratação.
- A suplementação de zinco deve ser feita após 4 horas de reidratação, tão logo a criança inicie a comer.
- Em casos suspeitos de cólera deve-se aumentar a concentração de sódio.

Esquemas de administração [8, 28, 31, 35, 47]

Adultos:

- 200 a 400 mL, por via oral, em pequenos volumes, no período de 4 horas, na medida da tolerabilidade do paciente, ou após cada evacuação líquida.

Crianças com desidratação moderada:

- 75 mL/kg, por via oral, em pequenos volumes no período de 4 horas, ou 200 mL após cada evacuação líquida.
- Pode ser administrado à velocidade de 20 mL/kg/hora, por sonda nasogástrica, no período de 6 horas.

Efeitos adversos [8, 28, 31, 35, 47]

- Vômitos após administração rápida.
- Administração de soluções mais concentradas resulta em hipernatremia.

Orientações de uso [8, 28, 31, 35, 47]

- A solução deve ser preparada somente com água filtrada ou fervida e fria.
- Respeitar o volume total indicado de 1 L.
- Não ferver a solução depois de preparada.
- Não misturar a solução com outros ingredientes, como açúcar.
- Guardar em geladeira por um período máximo de 24 horas após a preparação.
- Após este período, desprezar toda a solução ainda existente e preparar nova solução.

Aspectos farmacêuticos [8, 28, 31, 35, 47]

- O pó para solução oral deve ser mantido em lugar seco e fresco e à temperatura até 25 ºC.

5.2 VITAMINAS E SUBSTÂNCIAS MINERAIS

Lenita Wannmacher

Vitaminas são usadas para prevenção e tratamento de estados de deficiência específica ou quando a dieta não traz aporte suficiente desses elementos. Há enorme consumo de preparações vitamínicas, o que não mostra valor maior do que com placebo[144]. Vitaminas hidrossolúveis são comparativamente não tóxicas, mas o uso prolongado de altas doses de retinol, piridoxina e vitamina D pode acarretar efeitos adversos graves. Suplementação de minerais por via oral serve para prevenção e tratamento de algumas condições freqüentes, como fraturas osteoporóticas e cáries.

Ácido fólico serve para repor os estados deficitários, corrigindo a anemia megaloblástica decorrente. Não deve ser administrado sem vitamina B_{12} concomitante em anemia megaloblásticas não-diagnosticadas, pois pode precipitar neuropatia. Diversos estudos demonstraram que 50% ou mais dos defeitos do tubo neural podem ser prevenidos se as mulheres receberem, além do ácido fólico usual da dieta, suplementos contendo ácido fólico antes e durante as primeiras semanas de gravidez. Para mulheres sem história prévia de concepto com defeitos do tubo neural, mas com potencialidade de engravidar, recomenda-se suplementação alimentar de 400 microgramas diários de ácido fólico. Casais que têm uma criança afetada por defeitos do tubo neural apresentam risco de 2% a 3% em outras gestações. A suplementação com 4.000 microgramas/dia de ácido fólico, iniciada um mês antes do período em que a mulher deseja engravidar e prolongada pelos três primeiros meses de gravidez, resulta em diminuição de 71% nas recorrências de defeitos do tubo neural.[145-147] Metanálise[148] envolvendo 6.425 mulheres estudou a suplementação de folato no período de periconcepção, verificando efeito protetor forte para a incidência de defeitos do tubo neural (RR = 0,28; IC95% 0,15-0,53). Tal suplementação não determinou aumento significativo de aborto espontâneo e gravidez ectópica, mas pode estar relacionada com gestações múltiplas. Também pode ser útil como suplementação em anemias hemolíticas, síndromes de má-absorção, em pacientes em nutrição parenteral total e naqueles recebendo metotrexato[149].

ÁCIDO FÓLICO

Caroline Batista Franco Ribeiro

ATC/DDD
- B03BB01/0,4 mg

Apresentações
- Comprimido 5 mg.
- Solução oral 0,2 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações[28-31]
- Tratamento de anemia megaloblástica associada à deficiência de ácido fólico.
- Suplemento para prevenção de defeito do tubo neural na gravidez.
- Profilaxia e tratamento em situações de deficiência de ácido fólico, como em estados hemolíticos crônicos ou em diálise renal.

Contra-indicações [28, 29]

- Anemia megaloblástica não diagnosticada ou outro estado de deficiência de vitamina B_{12}, em que o uso de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia, mas não impede a progressão das manifestações neurológicas.
- Anemia aplásica e anemias normocíticas.
- Hipersensibilidade ao ácido fólico.

Precauções [28]

- Resistência a tratamento pode ocorrer com reduzida hematopoiese, alcoolismo e deficiência de outras vitaminas.
- Cautela em gestantes que usam anticonvulsivantes como fenitoína, fenobarbital e primidona, pois reduz a eficácia destes.
- Categoria de gravidez: A.

Esquemas de administração [8, 28, 30, 31, 35]

Adultos

Tratamento de anemia megaloblástica

- 5 mg/dia, por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- Doses de até 15 mg/dia podem ser necessárias em estados de má absorção;

Casos de resistência podem requerer doses maiores.

- Na gravidez: 5 mg/dia, até o termo.

Prevenção de defeito fetal do tubo neural na gravidez

- Prevenção primária: 0,4 a 0,5 mg/dia, por via oral, desde 1 mês antes da concepção até a semana 12 da gravidez.
- Prevenção secundária (história de deficiência de ácido fólico em gravidez anterior): 4 a 5 mg/dia, por via oral, desde 1 mês antes da concepção até a semana 12 da gravidez.
- Em mulheres sem suplemento e que se suspeitam grávidas, prescrever imediatamente até a semana 12 da gravidez.

Prevenção de deficiência de ácido fólico

- 0,15 a 0,2 mg/dia, por via oral.
- Em gravidez e lactação: 0,8 mg/dia, por via oral.
- Em estados hemolíticos crônicos: 5 mg, por via oral, a cada 1 a 7 dias, dependendo do estado da doença.

Tratamento de deficiência de ácido fólico

- Dose deve ser individualizada de acordo com a gravidade da deficiência.

Crianças

Tratamento de anemia megaloblástica

- Neonatos: 0,5 mg/kg/dia, por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- 1 a 12 meses: 0,5 mg/kg/dia (máximo 5 mg), por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- Maiores de 1 ano: a mesma dose do adulto.

Prevenção de deficiência de ácido fólico

- 1 mês a 12 anos: 0,25 mg/kg/dia (máximo de 10 g), por via oral.
- acima de 12 anos: 5 a 10 mg/dia, por via oral.

Tratamento de deficiência de ácido fólico

- Dose deve ser individualizada de acordo com a gravidade da deficiência.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Quase completamente absorvido pelo trato gastrintestinal.
- Pico de efeito: 0,5 a 1,0 hora.
- Biotransformação em fígado e plasma.
- Eliminação renal.

Efeitos adversos [29-31]

- Reação alérgica, incluindo broncoespasmo, eritema, febre, mal-estar geral, *rash* cutâneo ou prurido (incidência rara).
- Náusea, distensão abdominal, desconforto, flatulência, gosto desagradável na boca (doses altas).
- Distúrbios do sono, confusão, irritabilidade, agitação, dificuldade de concentração, depressão (doses altas).

Interações medicamentosas [8, 28-31]

- Diminui o efeito de fenitoína e seu pró-fármaco fosfenitoína, primidona e fenobarbital, podendo necessitar reajuste de doses e monitoramento.
- Pirimetamina pode perder sua eficácia, devendo haver substituição do ácido fólico por ácido folínico.
- Sulfassalazina pode diminuir a absorção do ácido fólico.
- Redução das concentrações de ácido fólico pode ser induzida por contraceptivos orais, sulfassalazina, antituberculosos, álcool e antagonistas de ácido fólico, como metotrexato, pirimetamina, triantereno, trimetoprima e sulfonamidas. Monitorar e, se necessário, aumentar a suplementação.
- A resposta hematopoiética de ácido fólico é antagonizada por cloranfenicol.

Orientações aos pacientes [8-30, 36]

- Ensinar que são fontes alimentares principais de ácido fólico: vegetais verdes, cereais, frutas, fígado.
- Alertar que o aquecimento destrói o ácido fólico dos alimentos (50% a 90%).
- Orientar para notificar em caso de aparecimento de manifestações neurológicas, gastrintestinais e alérgicas.

Aspectos farmacêuticos [36]

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC. Não congelar.
- Incompatibilidade com agentes oxidantes e redutores e íons de metais pesados.

ATENÇÃO: não deve ser administrado em caso de doença maligna dependente de folato

---

SULFATO FERROSO

Caroline Batista Franco Ribeiro

ATC/DDD

- B03AA07/200 mg

Apresentações

- Comprimido de 40 mg de Fe++.
- Solução oral 25 mg de Fe++/mL.

Indicações [8, 28-31, 35]

- Profilaxia em estados de deficiência de ferro (em situações de aumento da demanda, como gravidez, lactação, fases de crescimento rápido, recém-nascidos com baixo peso e lactentes alimentados com fórmulas lácteas).
- Tratamento de anemia ferropriva (conseqüente a sangramentos agudos ou crônicos em hipermenorréia, metrorragia, hematúria, hemoglobinúria, hemossiderose, hemoptise, epistaxes recorrentes, traumatismos e sangramento secundário a esofagite de refluxo, úlcera péptica, gastrite, neoplasias e parasitoses).

- Tratamento de anemia ferropriva (devida à má-absorção que ocorre em doença celíaca, gastrectomia, anemia perniciosa com atrofia gástrica, doença inflamatória crônica e, menos freqüentemente, por déficit dietético).

Contra-indicações [8, 28-31, 35]

- Hemossiderose, hemocromatose, hemoglobinopatias.
- Anemias não associadas à deficiência de ferro.
- Pacientes submetidos a repetidas transfusões sangüíneas.
- Ferroterapia parenteral.
- Hipersensibilidade ao ferro.
- Sobrecarga de ferro no organismo.
- Porfiria cutânea tardia.

Precauções [28-31]

- Não deve ser administrado por mais de seis meses.
- Cautela em pacientes com úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerativa, estreitamento intestinal, divertilculose.
- Redução da função hepática, insuficiência renal crônica, doença de Hodgkin, artrite reumatóide e alcoolismo são condições que levam a acúmulo de ferro.
- Sulfato ferroso pode causar resultados falso-negativos em testes com glicose oxidase.
- Monitorizar concentrações plasmáticas de ferritina e ferro para reconhecer e prevenir a hemossiderose.
- Sobredosagem de ferro em crianças é mais comum do que em adultos, usualmente acidental e podendo causar efeitos tóxicos.
- Idosos podem requerer doses orais maiores de ferro para corrigir anemia.

Esquemas de administração8, [28, 30, 35]

Adultos

Profilaxia em situações que podem ocasionar deficiência de ferro (exceto gravidez)

- 200 mg (equivalente a 40 mg de ferro elementar), uma ou duas vezes ao dia.

Suplementação de ferro na gravidez

- 25 mg/dia são eficazes na prevenção da deficiência de ferro em 80-90% das gestantes.

Tratamento de anemia ferropriva

- 180 mg/dia de ferro elementar, por via oral, divididos em 3 a 4 tomadas diárias.
- Após serem atingidos os níveis normais de hemoglobina, o tratamento deve ser continuado por mais 3 meses para repor o estoque de ferro do organismo.

Tratamento de anemia ferropriva (em pacientes em uso de eritropoietina e submetidos a hemodiálise)

- Iniciar com dose oral de pelo menos 200 mg de ferro elementar por dia, divididos em duas ou três doses.
- Se não forem atingidos níveis de saturação de transferrina (pelo menos 20%) e valores apropriados de ferritina sérica (pelo menos 100 nanogramas/mL), hemoglobina (11 a 12 g/dL) e hematócrito (33 a 36%), recomenda-se administração de ferro intravenoso.

Adolescentes

Suplementação de ferro na gravidez

- 25 mg/dia são eficazes na prevenção da deficiência de ferro em 80-90% das gestantes.

Tratamento de anemia ferropriva

- 50-60 mg de ferro elementar, por via oral, 1-2 vezes por semana, durante 12 semanas.

Crianças

Profilaxia em situações que podem ocasionar deficiência de ferro

- Maiores de 5 anos: 2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 30 mg), por via oral.
- Menores de 5 anos: 30 mg/dia de ferro elementar, por via oral.
- Prematuros: dose inicial, 2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 1-3 doses. Após, 1 mg/kg/dia.
- Lactentes: 1-2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 1-3 doses.

Tratamento de anemia ferropriva

- Prematuros: 2-4 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 3 doses.
- Lactentes e crianças: 3-6 mg/kg/dia de ferro elementar, por via oral, divididos em 1-3 doses.
- A suplementação de ferro também pode ser requerida para produzir resposta ótima à eritropoietina em crianças deficientes de ferro com insuficiência renal crônica ou em crianças prematuras.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 28-31]

- Sais ferrosos são melhor absorvidos do que sais férricos.
- O ferro é irregularmente e incompletamente absorvido no trato gastrintestinal; a secreção ácida do estômago auxilia a absorção; a porcentagem de absorção é afetada por forma do sal, quantidade administrada, esquema de administração, tamanho do estoque de ferro do organismo e estado de deficiência de ferro (a absorção chega a 25%).
- Apesar de as preparações de ferro serem mais bem absorvidas no estômago vazio, podem ser administradas após as refeições para reduzir efeitos adversos gastrintestinais.
- Estimuladores da absorção de ferro não-heme presentes na dieta são: carnes e outros tecidos animais (proteínas contendo cisteína) e ácido ascórbico (vitamina C).
- Inibidores da absorção de ferro não-heme presentes na dieta são: ácido fítico (grãos não refinados e soja), polifenóis (chá, café, cacau, vinho tinto), cálcio, fósforo e certas proteínas (de soja, albumina de ovo e caseína).
- A ingestão de ferro à noite aumenta sua absorção.
- Absorção oral de ferro é pobre em pacientes em diálise peritoneal contínua.
- Latência: resposta hematológica aparece em 2 semanas, aumentando a produção de hemoglobina em torno de 2 g/dL nas primeiras 3 semanas de tratamento.
- Tempo para o pico de concentração plasmática (via oral): 2 horas.
- O ferro é estocado como ferritina ou hemossiderina, primariamente em hepatócitos e no sistema retículo endotelial, com algum armazenamento no músculo.
- Meia-vida: 6 horas.
- Apenas quantidade muito pequena de ferro é excretada; a conservação do ferro corporal e a falta de um mecanismo excretor para o excesso de ferro são as causas para a sobrecarga corporal do mineral quando há dose excessiva na terapia ou repetidas transfusões sangüíneas.

Efeitos adversos [8, 28-31]

- Constipação (principalmente em idosos), fezes escuras, náusea (freqüente).
- Diarréia, dor epigástrica, irritação gastrintestinal, pirose.
- Hemossiderose (em terapia prolongada ou administração excessiva).
- Soluções orais podem causar manchas nos dentes.
- Nota: Se ocorrerem efeitos adversos, estes podem ser diminuídos por meio de redução da dose, substituição por outro sal de ferro com menor conteúdo de ferro elementar, aumento gradual da dose diária e administração do medicamento com alimento.

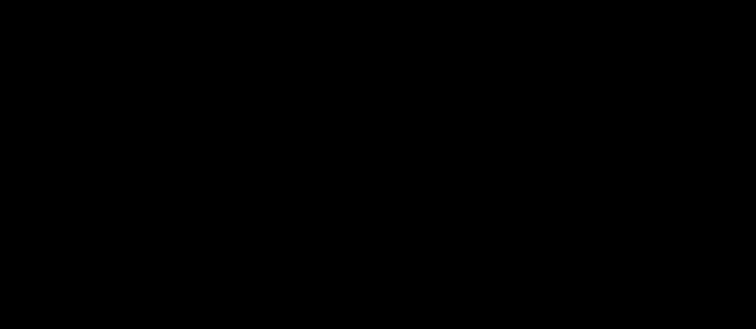
Interações medicamentosas [8, 28, 30]

- Ferro reduz efeitos de: zinco, micofenolato de mofetila, levodopa, metildopa, fluorquinolonas, penicilamina, doxiciclina, minociclina e tetraciclina.
- Uso concomitante de omeprazol e ferro pode reduzir a biodisponibilidade do ferro não-heme.
- Uso concomitante de levotiroxina e ferro pode resultar em hipotiroidismo.
- A ingestão concomitante de derivados do leite, assim como de sais de cálcio e de magnésio, diminui a biodisponibilidade do ferro.
- Ácido ascórbico aumenta a absorção de ferro.
- Antiácidos e alimentos que contêm ácido fítico diminuem a absorção de ferro.

Orientações aos pacientes [8, 28, 29]

- Estimular a adoção na dieta de carne vermelha magra, frango, peru e peixe.
- Reforçar cuidados em situações de hemocromatose, hemossiderose, hemoglobinopatias, outras condições anêmicas, repetidas transfusões sangüíneas, úlcera péptica, colite ulcerativa, entre outros.
- Orientar para ingerir o sulfato ferroso com estômago vazio, 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições para aumentar a absorção do ferro.
- Orientar para a preferência da ingestão após as refeições se houver necessidade de reduzir efeitos adversos gastrintestinais.
- Orientar para ingerir com 250 mL de água ou suco de fruta ou com 120 mL para crianças.
- Ensinar que as preparações líquidas contendo sais de ferro devem ser bem diluídas em água e, se possível, tomadas através de um canudinho para prevenir manchas nos dentes.
- Alertar que o sulfato ferroso não deve ser administrado por mais de 6 meses.
- Alertar para notificar se surgirem efeitos tóxicos ou suspeita de envenenamento.
- Alertar sobre a possível ocorrência de escurecimento das fezes.

Aspectos farmacêuticos [8, 29]

- Solução oral e comprimido: manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC, em um recipiente bem fechado. Não congelar a solução.
- Incompatibilidades: dopamina, ácido fólico (formação de precipitado), morfina, fentolamina, plicamicina, polimixina B, prometazina (os íons de ferro aceleram a degradação de prometazina) e tiamina.

SEÇÃO B

Medicamentos usados
em doenças de órgãos
e sistemas orgânicos

6. ANTICONVULSIONANTES

- 6.1 Anticonvulsivantes
- 6.2 Antidepressivos e estabilizadores de humor
- 6.3 Antiparkinsonianos
- 6.4 Antipsicóticos
- 6.5 Ansiolíticos e hipno-sedativos

7. MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR E RENAL

- 7.1 Medicamentos utilizados na insuficiência cardíaca
- 7.2 Medicamentos antiarrítmicos
- 7.3 Medicamentos usados em cardiopatia isquêmica
- 7.4 Anti-hipertensivos
  - 7.4.1 diuréticos
  - 7.4.2 Bloqueadores Adrenérgicos
  - 7.4.3 Bloqueadores de canais de cálcio
  - 7.4.4 Inibidores da enzima conversora da angiotensina
  - 7.4.5 Bloqueadores dos receptores de angiotensina
  - 7.4.6 Vasodilatadores diretos
- 7.5 Diuréticos
- 7.6 Hipolipemiante

8. MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SANGUE

- 8.1 Antianêmicos
- 8.2 Anticoagulantes e antagonistas
- 8.3 Antiagregante plaquetário

9. MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA DIGESTÓRIO

- 9.1 Antissecretores
- 9.2 Antimicrobianos (erradicação de Helicobacter pylori) Amoxicilina+claritromicina e metronidazol+claritromicina
- 9.3 Antieméticos e agentes procinéticos

10. MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA RESPIRATÓRIO

- 10.1 Antiasmáticos

11. MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE OS SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR

- 11.1 adjuvantes
- 11.2 Insulinas e antidiabéticos orais
- 11.3 Hormônios sexuais, antagonistas e medicamentos relacionados
  - 11.3.1 progestógeno
  - 11.3.2 Contraceptivos hormonais orais
  - 11.3.3 Contraceptivos hormonais injetáveis

12. MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS EM PELE, MUCOSAS E FÂNEROS

- 12.1 Anti-infectantes
- 12.2 Antipruriginoso e anti-inflamatório
- 12.3 escabicida e pediculicida

13. MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS NO SISTEMA OCULAR

- 13.1 Anti-infectantes
- 13.2 Antiglaucomatoso

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

6.

Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central

Lenita Wannmacher

6.1 ANTICONVULSIVANTES

Epilepsia é distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, dentre as quais figuram as convulsões. Correta caracterização clínica de epilepsia e classificação das crises epilépticas orientam racionalmente o tratamento. A maioria dos pacientes com epilepsia não obtém cura. Logo, os antiepilépticos são prescritos para prevenir a recorrência de crises. O objetivo do tratamento é melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor controle das crises e o mínimo de efeitos adversos[150]. A indicação de quando iniciar tratamento farmacológico é ainda uma questão controversa, especialmente a indicação de fazê-lo após a primeira crise, pelo necessário balanço dos riscos de recorrência contra os induzidos por tratamento prolongado com antiepilépticos, tanto em adultos quanto em crianças. A decisão é individual e baseia-se na avaliação daqueles riscos para cada paciente em particular, afastando fatores provocativos e estabelecendo as restrições devidas ao uso de medicamentos (por exemplo, dirigir veículos). Para uma primeira convulsão não-provocada, usualmente não se prescrevem antiepilépticos[151].

É extremamente difícil, se não impossível, predizer o sucesso do tratamento para o paciente individual com base no mecanismo de ação dos fármacos152. Apenas algumas generalizações são possíveis.

1. Pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas e com crises parciais obtêm mais sucesso com fármacos bloqueadores dos canais de sódio (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina e ácido valpróico).
2. Pacientes com múltiplos tipos de crises respondem preferencialmente a fármacos com múltiplos mecanismos de ação (ácido valpróico, lamotrigina, topiramato).
3. Pacientes com ausências são mais responsivos a bloqueadores dos canais de cálcio de tipos T (etossuximida), N e P (lamotrigina).

O passo mais importante para o sucesso terapêutico é a correta identificação de tipo de crise e síndrome epiléptica, já que os mecanismos de geração e propagação das crises são diferentes, e os vários anticonvulsivantes agem por diversos mecanismos que podem ou não ser favoráveis a cada síndrome[28]. A escolha do antiepiléptico deve levar em consideração efeitos adversos (especialmente em crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual, facilidade de administração e custo do tratamento.

Há consenso de que o tratamento da epilepsia deva ser iniciado com agente único. A monoterapia reduz riscos de toxicidade e teratogenicidade, elimina problemas de interação farmacológica, melhora a adesão dos pacientes e simplifica a avaliação da resposta terapêutica[153, 154]. Diante da persistência de crises, costuma-se aumentar a dose do fármaco de primeira escolha até que surjam efeitos adversos limitantes[150]. Entretanto, não há consenso sobre essa orientação. Estudos mostraram que a substituição do agente em monoterapia por outro fármaco resultou em controle adicional de crises em 25% dos pacientes, comparativamente a 23% de pacientes em que se associou um segundo fármaco ao primeiro, sugerindo que ambas as alternativas sejam equivalentes para aumentar o grau de controle[155]. Em casos de politerapia, algumas regras orientam um regime racional.

1. Associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, visando sinergismo.
2. Associação de fármacos com diferente perfil de efeitos adversos.
3. Não associação de fármacos com significativa capacidade de indução ou inibição enzimática hepática.

Em crianças, o tratamento continua até um a dois anos após os pacientes estarem livres de crises[151]. Em adultos, não há evidências publicadas que definam a duração de tratamento após uma primeira crise.

Os potenciais de interações medicamentosas e a monitorização de níveis séricos para orientar a prescrição de alguns antiepilépticos são aspectos a considerar na seleção de tratamento.

Carbamazepina, em monoterapia, é eficaz, sendo agente de primeira escolha em crises parciais simples e complexas e nas generalizadas tônico-clônicas secundárias a uma descarga focal. Tem maior índice terapêutico do que fenitoína, e sua relação dose-concentração plasmática é linear. Tem menos efeitos adversos do que fenitoína ou fenobarbital, cuja incidência pode ser minimizada por alteração do intervalo entre doses ou uso de preparações de liberação prolongada[156]. Em casos de insucesso com monoterapia, mostra-se sinérgica com ácido valpróico[157]. Carbamazepina também é indicada no manejo de dor crônica e na fase aguda do episódio maníaco da doença bipolar, durante a fase de latência do carbonato de lítio[157].

Clonazepam é benzodiazepínico para o qual não há evidências que comprovem eficácia em crises parciais simples e complexas[150] e em epilepsia mioclônica[158]. Poderia ser considerado fármaco de segunda linha em crises mioclônicas refratárias a ácido valpróico, mas não há ensaio clínico que fundamente tal indicação. Por isso, este fármaco foi suprimido da lista modelo da Organização Mundial da Saúde em 2005[158]. Além disso, sendo um benzodiazepínico, seu uso crônico fica limitado pela sedação[159-161].

Diazepam é benzodiazepínico considerado a primeira escolha no tratamento emergencial do estado de mal epiléptico. Sua administração deve ocorrer até 30 a 60 minutos após o início da crise, quando mecanismos compensatórios ainda previnem o dano neuronal[150]. O tratamento deve ser instituído preferívelmente por via intravenosa, para obter rápido início de ação. É associado a outras medidas, tais como oxigenoterapia, hidratação parenteral e administração de solução de glicose, se houver sinais de hipoglicemia. Alguns estudos compararam diazepam, lorazepam, fenobarbital, fenitoína e fosfenitoína no manejo inicial do estado de mal epiléptico. Lorazepam e diazepam seguido de fenitoína demonstraram eficácia comparável (50 a 60% de controle) no controle do estado de mal epiléptico[162]. Se as crises persistem por mais de uma hora após o manejo inicial, o uso de anestésicos gerais é recomendado. Quando o estado de mal foi desencadeado por suspensão súbita de tratamento prévio com antiepilépticos, a reinstituição desses resolve o quadro. Revisão sistemática[163] dos poucos ensaios clínicos randomizados sobre estado de mal epiléptico mostra que há poucas evidências que fundamentem uma conduta em detrimento de outras. Diazepam intravenoso faz cessar o quadro em 60-80% dos pacientes. Diazepam por via retal elimina a recorrência de crises em cerca de 70% dos pacientes. Diazepam intravenoso rapidamente se redistribui aos tecidos, com meia-vida de distribuição inferior a 30 minutos. Isso determina rápida queda nos níveis plasmáticos, propiciando 50% de chance de novas crises em duas horas. Diazepam e lorazepam intravenosos mostraram de-

sempenho superior ao do placebo quando administrados por paramédicos em indivíduos atendidos na comunidade. Complicações respiratórias e circulatórias não diferiram entre os três grupos, mostrando que a abordagem é segura[164]. Em crianças, principalmente com convulsões motoras, o acesso venoso é por vezes difícil. Por isso, midazolam intramuscular foi comparado a diazepam intravenoso, mostrando similar eficácia, porém cessação mais rápida da crise pela mais pronta instalação de tratamento[165].

Fenitoína é eficaz no tratamento de crises parciais simples e complexas, com ou sem generalização secundária, e de crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Porém piora crises de ausência e mioclônicas, para as quais está contra-indicada. Em estado de mal epiléptico, é dada em seqüência a diazepam ou lorazepam. O risco de bloqueio A-V e de outras arritmias contra-indica seu uso em pacientes cardiopatas e idosos em estado de mal epiléptico[150]. É necessário monitorizar concentrações plasmáticas para ajuste de doses e detecção de efeitos tóxicos.

Fenobarbital é barbitúrico de ação intermediária, com eficácia em todos os tipos de epilepsia, exceto em ausência. Por ser muito sedativo em adultos e causar hipercinesia e alterações de comportamento em crianças, não é mais considerado primeira escolha em nenhum tipo de crise[166]. Fica reservado para casos refratários de crises tônico-clônicas generalizadas primárias e pacientes em que maior grau de sedação é desejado. Em forma injetável, é usado em estado de mal epiléptico. Nesta condição, pacientes idosos foram tratados pela primeira vez em 71,4% com fenobarbital, em 63,0% com lorazepam, em 53,3% com diazepam seguido de fenitoína e em 41,5% com fenitoína[167]. Os efeitos adversos mais graves correspondem à depressão cardiorrespiratória, mas não há evidências de que sejam mais freqüentes que os riscos que ocorrem com os outros antiepilépticos. O Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS de 2007 recomenda que seja usado como terapia de segunda linha em estado de mal refratário ao uso inicial com benzodiazepinas, tanto em adultos como em crianças[168]. Fenobarbital é barato. Pode ser administrado por vias intravenosa e intramuscular, não exige monitorização, porém a medida das concentrações plasmáticas aumenta a eficácia e a segurança.

Valproato de sódio tem eficácia comparável à de carbamazepina e fenitoína no controle de crises parciais[160]. Para crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis é considerado como primeira escolha[160, 161]. Ácido valpróico ou etossuximida controlam crises de ausência em 80% dos pacientes[159, 160]. Nas crises mioclônicas, a monoterapia com ácido valpróico exerce controle em 75-90% dos pacientes.

CARBAMAZEPINA

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD

- N03AF01/1000 mg

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Xarope 20 mg/mL.

Indicações [8, 28-31, 35, 47, 51]

- Crises convulsivas parciais simples e complexas (primeira escolha) e secundariamente generalizadas.
- No transtorno bipolar, durante a latência ou em ausência de resposta ou intolerância ao lítio.

Contra-indicações [8, 28-31, 47, 51]

- Antecedentes de mielossupressão.
- Pacientes com alterações hematológicas, como agranulocitose, leucopenia e porfiria.
- Pacientes com anomalias na condução atrioventricular.
- Hipersensibilidade a carbamazepina ou a antidepressivos tricíclicos.

Precauções [8, 28-31, 47, 51]

- Monitorar concentrações plasmáticas cuja medida deve ser realizada em jejum, pela manhã, antes da ingestão da dose matinal.
- Verificar concentração plasmática principalmente quando há persistência de crises com dose elevada do medicamento ou em politerapia; efeitos adversos dose-dependentes; repetição de crises em crianças, em função de aumento de peso ou em politerapia; suspeita de baixa adesão a tratamento.
- Considerar remissão quando há período livre de crises por pelo menos dois anos.
- Suspender gradualmente porque a cessação abrupta do tratamento acarreta risco de recidiva e estado de mal epiléptico.
- Cautela em pacientes com hepatopatia (ver anexo 8), alterações hematológicas relacionadas à utilização de medicamentos, glaucoma, dependência ao álcool, diabetes melito, antecedentes de crises de ausência atípica, uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase.
- Em idosos, reduzir a dose inicial apontada para adultos.
- Hipersensibilidade cruzada com anticonvulsivantes como fenitoína e fenobarbital.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28-31, 47, 51]

Adultos

Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas

- Iniciar com 100 a 200 mg, por via oral, duas ou três vezes ao dia.
- Aumentar a dose conforme a resposta; doses de 5 a 9 mg/kg/dia determinam níveis efetivos.
- Dose de manutenção: 400 a 2.400 mg/dia, fracionada em 3 tomadas.

Transtorno bipolar

- Iniciar com 400 mg/dia, por via oral, divididos em várias tomadas.
- Aumentar a dose até que os sintomas se regularizem.
- Dose máxima: 2.000 mg/dia.

Crianças

Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas

- Abaixo de 1 ano, dose total: 100 a 200 mg/dia, divididos em 3 tomadas.
- De 1 a 5 anos, dose total: 200 a 400 mg/dia, divididos em 3 tomadas.
- Menores de 6 anos: 10 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3-4 tomadas. A dose deve ser aumentada semanalmente, até um máximo de 35 mg/kg/dia.
- De 6 a 12 anos: 50 a 100 mg/dia, por via oral, divididos em 2 a 4 tomadas. Aumento semanal de 100 mg/dia, até atingir máximo de 1.000 mg/dia. Dose de manutenção: 400 a 800 mg/dia.
- Acima de 12 anos: 100 a 200 mg, 2 vezes ao dia (comprimidos), 4 vezes ao dia (xarope). A dose deve ser aumentada em 200 mg/dia, a intervalos semanais, até atingir dose de manutenção de 800 a 1.200 mg/dia, no máximo.

Observação

- O fracionamento diário da dose parece evitar flutuações plasmáticas, em qualquer indicação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 28-30, 35, 47, 51]

- Absorção oral aumentada na presença de alimentos.
- Biotransformação hepática, originando metabólito mais ativo.
 Carbamazepina induz seu próprio metabolismo em 3-5 semanas de um regime de dose fixa.
- Pico sérico: 4-horas.
- Níveis plasmáticos estáveis são atingidos em 2-10 dias.
- Meia-vida de eliminação: 12 horas.
- Excreção renal do metabólito (72%) e da forma ativa (menos de 3%).
 Parcialmente excretada nas fezes após administração oral (28%).

Efeitos adversos [8, 28-30, 47, 51]

- Náuseas e vômitos (acima de 10%), diarréia (1 a 10%).
- Sonolência, vertigens, cefaléia, ataxia, diplopia, nistagmo, confusão, tremor prejuízo cognitivo (acima de 10%)
- Hipertermia e síndrome neuroléptica maligna (abaixo de 1%).
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tópica (1 a 10%)
- Erupção cutânea, acne, eritema multiforme, alopecia (abaixo de 1%).
- Hiponatremia (4% a 22% dos pacientes), diaforese (1 a 10%), síndrome de secreção inapropriada de HAD (1 a 10%).
- Discrasias sangüíneas, anemia aplástica e agranulocitose, hepatotoxicidade, anormalidades cardíacas, insuficiência renal aguda, hipersensibilidade pulmonar aguda, eosinofilia pulmonar, neurite periférica, hipotireoidismo, porfiria, ganho de peso, pancreatite, visão turva, retinopatia, osteomalácia (todos abaixo de 1%)

Interações medicamentosas [8, 28-30, 47, 51]

- Pode haver aumento de efeito da carbamazepina com: macrolídeos, verapamil, diltiazem, cimetidina, isoniazida, acetazolamida, antifúngicos azólicos, ácido valpróico/valproato de sódio, dextropropoxifeno, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, omeprazol, propoxifeno, sertralina, terfenadina, viloxazina, ritonavir, nicotinamida, rifampicina, vigabatrina, lamotrigina.
- O efeito da carbamazepina pode ser diminuido pelo uso com: acetilcisteína, carvão ativado, cisplatina, felbamato, fenobarbital, fenitoína, primidona, teofilina, anticoagulantes cumarínicos, tetraciclina, estrógenos.
- Fármacos que têm sua eficácia reduzida quando administrados em associação a carbamazepina: haloperidol, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos, bloqueadores neuromusculares, ácido valpróico/valproato de sódio, contraceptivos orais, ciclosporina, corticosteróides, antidepressivos tricícli- cos, dicumarol, digoxina, doxiciclina, etossuximida, indinavir, saquinavir, nelfinavir, itraconazol, felbamato, metadona, promazina, teofilina, mefloquina, cloroquina, topiramato, anticoagulantes orais, bupropiona, amoxapina, amprenavir, bupropiona, lamotrigina, metilfenidato, anisindiona, mebendazol, nimodipino, praziquantel, pancurônio e tramadol.
- A associação com inibidores da monoamina oxidase é contra-indicada em função de resposta hipertensiva, hiperpirexia e convulsão.
- A associação com fenitoína pode diminuir a concentração plasmática da carbamazepina e diminuir/aumentar a concentração plasmática da fenitoína.
- A associação com hidroclorotiazida ou furosemida aumenta riscos de hiponatremia.
- A associação com lítio pode provocar neurotoxicidade aditiva.

Orientações aos pacientes [35, 47, 51]

- Orientar a procurar o serviço de saúde na ocorrência de febre, dor de garganta,

erupções cutâneas, úlceras bucais, hematoma ou hemorragia.
- Orientar para a possibilidade de afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 51]

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 ºC, em recipientes bem fechados e protegidos da luz. Proteger de umidade, já que um terço ou mais da eficácia pode ser perdida se armazenado nessas condições.
- Agitar bem o xarope antes de utilizar. Não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos ou diluentes líquidos.

ATENÇÃO: antes do início e durante o tratamento, a cada 6 meses, devem ser monitorados hemograma (especialmente plaquetas e reticulócitos), ferro plasmático e testes de função hepática.

CLONAZEPAM

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD

- N03AE01/8 mg

Apresentações

- Comprimido 2 mg.
- Comprimido 0,5 mg (não consta na Relação de medicamentos para atenção primária do Estado)
- Solução oral 2,5 mg/mL.

Indicações [8, 30, 31, 35, 47]

- Tratamento de segunda linha em crises mioclônicas e de ausência, espasmos infantis e convulsões neonatais.

Contra-indicações [30, 31, 35, 47]

- Hipersensibilidade a clonazepam ou outros benzodiazepínicos.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Doença hepática grave.
- Gravidez.

Precauções [30, 31, 35, 47]

- Usar com cautela em insuficiência renal, hepática, doença respiratória, porfiria, histórico de dependência de álcool e/ou psicofármacos, depressão, e em pacientes em uso de álcool e outros depressores de SNC.
- Pode ocorrer piora das convulsões em pacientes com múltiplos tipos de convulsões.
- Encontra-se no leite materno, não sendo recomendado o uso em lactantes.
- Reduzir a dose à metade em idosos ou debilitados.
- Suspender tratamento gradualmente: 0,125 mg, 2 vezes ao dia, a cada 3 dias.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [08, 30, 31, 35, 47]

Adultos

Epilepsia

- 1,0 a 1,5 mg/dia, por via oral, fracionados em 3 doses, durante 4 dias.
- Aumento gradual ao longo de 2-4 semanas. Dose de manutenção: 4-8 mg/dia.

- Dose máxima: 20 mg/dia.

Crianças

Epilepsia

- Até 1 ano: iniciar com 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 0,5-1,0 mg/dia.
- Entre 1 e 5 anos: iniciar com 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 1-3 mg/dia.
- Entre 5 e 12 anos: iniciar com 0,5 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 3-6 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31, 47]

- Bem absorvido por via oral.
- Resposta inicial ao uso oral: 20 a 40 minutos.
- Pico plasmático: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 18 a 50 horas.

Efeitos adversos [8, 29-31, 35, 47]

- Aumento da secreção salivar e/ou bronquial com risco de problemas respiratórios especialmente em crianças.
- Amnésia, ataxia, disartria, sonolência, dificuldade de concentração, fadiga, fraqueza muscular, distúrbios de coordenação, labilidade emocional, reação paradoxal (agressividade, ansiedade), vertigem, depressão respiratória, dor de cabeça.
- Desenvolvimento prematuro das características sexuais secundárias, disfunção sexual.
- Síndrome da boca ardente.
- Incontinência urinária.
- Urticária, prurido, perda de cabelo reversível, mudanças na pigmentação da pele.
- Distúrbios visuais.
- Trombocitopenia.

Interações medicamentosas [29-31]

- Contra-indicado uso concomitante com atazanavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória) e ácido valpróico (associado a ausências).
- Pode haver aumento de efeito (e toxicidade) com: barbitúricos, analgésicos opióides (risco de depressão respiratória), etanol, IMAO, anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da biotransformação (antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, diclofenaco, fenitoína), amiodarona, ritonavir.
- Pode ocorrer diminuição de efeito se houver uso concomitante com: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nevirapina, teofilina, desipramina.
- Flumazenil antagoniza seus efeitos depressores.

Orientações aos pacientes [31, 47]

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para risco de quedas em idosos.
- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Orientar para não suspender tratamento abruptamente.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e aconselhar a notificar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos [29, 47]

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 ºC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: clonazepam é medicamento de segunda linha para a indicação apontada. Como os demais benzodiazepínicos, causa dependência física.

DIAZEPAM

Rachel Magarinos Torres

ATC/DDD

- N05BA01/10 mg

Apresentações

- Comprimido de 5 mg.
- Comprimido de 10 mg (incluído pela SES).
- Solução injetável 5 mg/mL.

Indicações [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Ansiedade generalizada e insônia transitória (tratamento de curta duração).
- Adjuvante na anestesia geral (fase de pré-anestesia).
- Tratamento do estado de mal epiléptico.

Contra-indicações [8, 28, 30, 31, 47, 51]

- Depressão maior.
- Coma.
- Choque.
- Insuficiência pulmonar aguda.
- Depressão respiratória.
- Miastenia grave.
- Apnéia do sono.
- Hepatopatia grave.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Gravidez.
- Hipersensibilidade a diazepam e outros benzodiazepínicos.

Precauções [8, 28, 30, 31, 47, 51]

- Cautela em doença respiratória, insuficiência pulmonar crônica, histórico de dependência de álcool e/ou psicotrópicos, insuficiência hepática (ver anexo 8) ou renal, porfiria.
- Reduzir a dose à metade em idosos ou pacientes debilitados.
- Evitar a retirada abrupta, bem como seu uso continuado por período superior a 6 meses.
- Risco de reação paradoxal em crianças, adolescentes e pacientes psiquiátricos.
- Há risco de icterícia neonatal grave em neonatos e lactentes com menos de 6 meses.
- Pode induzir dependência física e tem efeito cumulativo se não for corretamente intervalado.
- É preferível restringir o uso durante a lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D. (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 31, 35, 47, 51]

Adulto

Transtornos de ansiedade

- De 2-10 mg, por via oral, em dose única noturna, por 7 a 10 dias.

Transtornos do sono

- De 5 a 15 mg/dia, por via oral, ao deitar, por 7dias.

Sedação pré-anestésica
• De 5 a 15 mg, por via oral, com um gole d'água, uma hora antes da cirurgia.
Estado de mal epilético
• Injetar 10 mg, por via intravenosa, em injeção em bolus (15 a 30 segundos), seguidos de infusão de 8 mg/hora. Dose máxima: 30 mg no período de 8 horas.

Crianças

Sedação pré-anestésica
• De 0,2 a 0,3 mg/kg, por via oral, uma hora antes da cirurgia; dose máxima: 10 mg.
Estado de mal epiléptico
• De 0,05 a 0,3 mg/kg/dose, por via intravenosa, em infusão lenta (não mais que 5 mg/minuto), a cada 15 a 30 minutos, não ultrapassando dose máxima de 10 mg por dia para crianças acima de 10 kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [28, 31, 47, 51]

• Pico plasmático de dose oral: 30 a 90 minutos.
• Pico plasmático de dose intravenosa: 8 minutos.
• Início de efeito no estado de mal epiléptico: 1 a 5 minutos.
• Duração de efeito no estado de mal epiléptico: 20 a 30 minutos.
• Atravessa a placenta e está presente no leite materno.
• Metabolização hepática com produção de metabólitos ativos.
• Meia-vida de eliminação bifásica: inicial de 7 a 10 horas e secundária de 2 a 6 dias. Circulação entero-hepática produz um segundo pico de concentração plasmática, cerca de 6 a 12 horas após sua administração.
• Meia-vida aumentada em recém-nascidos, idosos e hepatopatas.

Efeitos adversos [8, 28-31, 35]

• Depressão respiratória decorrente de doses elevadas e/ou uso parenteral, sedação, ataxia, tonturas, confusão, hipotensão amnésia, vertigem, dor de cabeça reações paradoxais (irritabilidade, excitabilidade, agressividade, alucinação), distúrbios do sono (insônia rebote), tremor, dependência física.
• Neutropenia, anemia, pancitopenia, trombocitopenia.
• Arritmia cardíaca.
• Flebite na administração intravenosa.
• Distúrbios gastrintestinais (mudanças na salivação, náusea, vômito, constipação, diarréia).
• Reações cutâneas.
• Distúrbios visuais.
• Mudança na libido.
• Retenção ou incontinência urinária.
• Fraqueza muscular.

Interações medicamentosas [30]

• Pode haver aumento de efeito com: barbitúricos, analgésicos opióides (risco de depressão respiratória), álcool, anestésicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, inibidores enzimáticos (fluconazol, fluvoxamina, antifúngicos azólicos, isoniazida, omeprazol, ticlopidina, propofol, quinidina, eritromicina, claritromicina), atazanavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória).
• O efeito do diazepam pode ser reduzido pelo uso concomitante com: rifapentina, teofilina, Ginkgo biloba, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina e rifamicinas.

Orientações aos pacientes [28, 31, 47, 51]

• Alertar aos idosos para tomar precauções para evitar quedas.
• Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas.

- Reforçar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e desaconselhar o uso do medicamento na gravidez.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 47, 51]

- Todas as formas farmacêuticas devem ser mantidas ao abrigo de luz, ar e umidade, preferencialmente a temperatura de 15 a 30 ºC.
- Por ser lipossolúvel, diazepam é bem dissolvido somente em solventes como propilenoglicol, fenilcarbinol e etanol, assim, não convém diluí-lo em água, solução fisiológica ou glicosada.
- As diluições devem ser realizadas imediatamente antes da administração.
- Após a diluição, observar se ocorreu precipitação.
- Não misturar a solução injetável com outros medicamentos.

FENITOÍNA SÓDICA

Larissa Niro

ATC/DDD

- N03AB02/300 mg

Apresentações

- Comprimido 100 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Suspensão oral 25 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [28, 30]

- Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas.
- Estado de mal epilético.

Contra-indicações [28, 30]

- Hipersensibilidade às hidantoínas.
- Porfiria.
- Arritmias cardíacas (bloqueio A-V e outras).
- Crises de ausência.
- Crises mioclônicas.

Precauções [28, 30]

- Hipersensibilidade a fenitoína e compostos relacionados deve ser investigada antes de iniciar o tratamento.
- Recomendar intensificação da higiene dental/bucal e acompanhamento odontológico.
- Cuidado nas cirurgias dentárias e tratamento odontológico de emergência.
- Pacientes idosos são mais susceptíveis a efeitos adversos e toxicidade (hipotensão e bloqueio atrioventricular). Uso de menores doses.
- Monitorar hemograma, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, cálcio, vitamina B_{12}, folato, glicemia e função tireoideana que podem alterar-se com fenitoína.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): D (ver anexo 6).
- Cautela em pacientes com diabetes melito (hiperglicemia), insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática e doença renal.
- Evitar a retirada abrupta (pode precipitar estado de mal epiléptico).

Esquemas de administração [28-30]

Adultos

Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas

- Dose de ataque de 13-14 mg/kg, a cada 8-12 horas.
- Manutenção com 300-400 mg/dia.
- Dose máxima de 600 mg/dia.

Estado de mal epilético

- 15-20 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 50 mg/minuto, a cada 20-30 minutos até cessar a crise.
- Dose de manutenção: 100 mg, por vias oral ou intravenosa, a cada 6-8 horas.

Crianças

Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas

- Até 6 anos: dose de ataque de 15-20 mg/kg, a cada 8-12 horas; manutenção com 125 mg (5 mL da suspensão oral), 3 vezes ao dia, com ajuste de dose a cada 7-10 dias, se necessário (dose máxima de 625 mg/dia).
- Maiores de 6 anos: a dose mínima do adulto (300 mg/dia).

Estado de mal epilético

- 10-15 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 1-3 mg/kg/minutos, a cada 20-30 minutos, até cessar a crise.

Observações

- Para pacientes obesos, a dose de ataque deve ser calculada com base no peso corporal ideal mais 1,33 vezes o excesso de sobrepeso.
- Nas situações de emergência, só se deve usar a via intravenosa. A administração é lenta. O fármaco só pode ser diluído em solução salina, pois cristaliza em solução glicosada.
- A injeção intravenosa deve ser feita diretamente numa veia de grande calibre, com uma agulha de calibre grande ou cateter.
- A infusão intermitente é preferível à contínua.
- O tempo de infusão deve ser no máximo 1 hora. O equipo deve ser enxaguado com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% antes e após a administração da solução de fenitoína. Usar filtro de 0,22 a 0,45 micrômetros no equipo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Absorção oral variável segundo idade e forma farmacêutica empregada. Em neonatos, é incompleta e errática. A mesma apresentação deve ser prescrita sempre para o mesmo paciente.
- A absorção intramuscular é muito lenta, mas completa (92%). A solução de fenitoína para uso injetável apresenta pH 12. Se for administrada por via intramuscular (meio com pH 7,4), a solubilidade do agente é reduzida, ocorrendo precipitação de cristais no músculo, com absorção muito lenta e errática.
- Distribuição para líquido cerebroespinhal, saliva, sêmen, líquidos gastrintestinais, bile e leite materno; também atravessa a placenta, com concentrações séricas fetais iguais às da mãe.
- Pico sérico: 8 a 12 horas (concentrações terapêuticas:10 a 20 microgramas/mL).
- Início de efeito: 24 horas (fenitoização oral).
- Metabolização hepática (auto-inibição enzimática), variável com idade.
- Excreção renal, aumentada pela alcalinização da urina.
- Meia-vida: 7-42 horas (adultos), 5-18 horas (crianças), 20-60 horas (recém- nascidos a termo), longa e variável (prematuros).
- Cinética de ordem zero, variável com as doses.

Efeitos adversos [28, 30]

- Prurido, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose bolhosa, erupção purpúrea, escarificação, necrose epidérmica tóxica, hirsutismo, acne.
- Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia indicam imediata suspensão do tratamento, hiperplasia linfóide.

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Febre.
- Constipação, hiperplasia gengival, náuseas, vômitos.
- Hepatotoxicidade, hepatite medicamentosa, alterações transitórias de transaminases.
- Osteomalácia.
- Arritmias cardíacas.
- Hipocalcemia, deficiência de vitamina B_{12} e folato.
- Confusão mental, nervosismo, nistagmo, ataxia, problemas de coordenação, prejuízo cognitivo, encefalopatia, cefaléia, sonolência, fala arrastada, parestesia, vertigem, coreoatetose (efeitos dose-dependentes que melhoram com redução ou fracionamento da dose diária).
- Nefrotoxicidade.

Interações medicamentosas [30]

- Aumento da concentração plasmática de fenitoína com: carbamazepina, fenobarbital, voriconazol.
- Redução da concentração plasmática de fenitoína com: ácido valpróico, vigabatrina, dexametasona, metotrexato.
- Fenitoína aumenta a concentração plasmática de: cloranfenicol, cimetidina, omeprazol, isoniazida, cumarínicos, dissulfiram, sulfonamidas, amiodarona.
- Fenitoína diminui a concentração plasmática de: salicilatos, ácido fólico, teofilina, quetiapina, lopinavir/ritonavir, imatinibe, delarvidina, lidocaína, contraceptivos orais.
- Fenitoína induz o metabolismo hepático de anticoncepcionais orais, diminuindo a eficácia desses últimos, o que acarreta até 8% de falha. Outros métodos contraceptivos devem ser recomendados.

Orientações aos pacientes [29]

- Orientar para notificação imediata de ocorrência de gravidez.
- Orientar para aumentar a freqüência da higiene bucal e consultas ao dentista.
- Alertar para a ocorrência de hirsutismo, principalmente em meninas.
- Alertar para que o uso prolongado de altas doses pode determinar menor aproveitamento escolar, especialmente em crianças.
- Alertar para evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para a possível necessidade de empregar método anticoncepcional adicional porque a associação com fenitoína pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais.
- Orientar para a administração dos comprimidos preferencialmente com alimentos.
- Orientar para não partir nem mastigar os comprimidos de fenitoína.
- Ensinar a empregar um medidor graduado para determinar o correto volume da preparação líquida oral.
- Orientar para a necessária agitação do frasco, se suspensão oral, antes de administrar a dose.
- Orientar e ensinar a pacientes diabéticos a monitorizar seguidamente os níveis glicêmicos.
- Alertar para não interromper o tratamento.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

Formas orais

- Devem ser estocadas a temperaturas entre 15 e 30 ºC e protegidas da luz. Não expor a extremos de temperatura sob risco de deterioração e perda de estabilidade.

- Os comprimidos de fenitoína não devem ser amassados, partidos ou triturados.
- Não estão garantidas bioequivalência e biodisponibilidade entre diferentes especialidades farmacêuticas do comprimido de fenitoína, devido à variável quantidade do sulfato de cálcio utilizado como adjuvante nas preparações.
- A forma ácida da fenitoína possui 8% a mais de fenitoína (base) do que a forma sódica.
- A forma sódica de fenitoína contém 0,35 mEq (8 mg) de sódio por 100 mg.
- A suspensão oral de fenitoína possui liberação imediata, portanto não deve ser administrada uma única vez ao dia, mas sim dividida em 2 a 3 doses diárias.
- A suspensão oral deve ser agitada antes da utilização da dose.

Formas parenterais

- Armazenar preferencialmente entre 15 º e 30 ºC, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Não congelar ou expor a temperatura superior a 40 ºC.
- Sob baixas temperaturas, a solução de fenitoína pode formar um precipitado que usualmente se dissolve após ser aquecido a temperatura ambiente; entretanto, não utilizar se a solução não estiver límpida.
- O preparo da solução para infusão deve ser feito imediatamente antes da administração, pela adição da fenitoína a 50 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável.
- A mistura da fenitoína sódica com outros fármacos num mesmo equipo é contraindicada.
- Após o preparo, coloração levemente amarelada pode surgir, sem, no entanto, alterar a potência da fenitoína.
- A solução de fenitoína é cáustica para os tecidos, por isso o extravasamento deve ser evitado.

ATENÇÃO: interações da fenitoína com expressivo número de fármacos e substâncias proscrevem o uso concomitante de medicamentos.

FENOBARBITAL E FENOBARBITAL SÓDICO

Maurício Fábio Gomes

ATC/DDD

- N03AA02/100 mg

Apresentações

- Comprimido 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL.
- Solução injetável 100 mg/mL (fenobarbital sódico) (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28, 30]

- Controle de crises epilépticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas (segunda escolha).
- Estado de mal epiléptico (para controle após diazepam).
- Convulsões em neonatos e convulsões febris na infância.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Porfiria.
- Hipersensibilidade a fenobarbital e outros barbitúricos.
- Dano hepático grave.

- Insuficiência respiratória.

Precauções [8, 28-31]

- Cautela em idosos (indução de confusão mental), pacientes debilitados e crianças (hipercinesia), pacientes com função renal prejudicada (ver anexo 9), insuficiência hepática (ver anexo 8), insuficiência respiratória, abuso de álcool e psicotrópicos, depressão com ideação suicida, choque hipovolêmico.
- Evitar suspensão abrupta do tratamento em pacientes com exposição prolongada (diminuir diariamente 10% da dose) porque pode desencadear estado de mal epiléptico.
- Tolerância e dependência física e psíquica podem ocorrer em tratamento prolongado.
- Amamentação: o acúmulo de fenobarbital no leite materno é variável, mas significante (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adulto

Crises epilépticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas

- 60 a 180 mg, por via oral, à noite.

Estado de mal epiléptico

- Dose inicial de 10 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 100 mg/minuto.
- Após, infundir à velocidade de 50 mg/minuto até cessarem as convulsões.
- Dose máxima: 1-2 g.

Crianças

Crises epilépticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas e convulsões febris

- 6-8 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 1 a 2 doses.

Estado de mal epiléptico

- Crianças e lactentes: 5 a 10 mg/kg, por via intravenosa, em dose única, a 30 mg/minutos.
- Adicionalmente, 5 mg/kg/dose, a cada 15-30 minutos, até o controle das convulsões.
- Dose máxima: 40 mg/kg.

Neonatos

Crises convulsivas

- 5 a 10 mg/kg, a cada 20 a 30 minutos, por injeção intravenosa, até concentração plasmática atingir 40 mg/L.

Administração

- Evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial porque a solução é alcalina.
- Infundir lentamente (3 a 5 minutos); não exceder 2 mg/kg/minuto em crianças pequenas, 30 mg/minuto em crianças maiores e 60 mg/minuto em adultos; é preferível a administração em grandes vasos, evitando veias varicosas.
- Monitoramento de pressão arterial, respiração e freqüência cardíaca deve ser realizado durante a administração intravenosa de fenobarbital; equipamentos de ressuscitação e ventilação artificial devem estar disponíveis.
- Injeções intramusculares devem ser administradas profundamente em grandes músculos, como glúteo máximo ou vasto lateral; existe risco de abscesso estéril nas aplicações superficiais; não administrar mais de 5 mL em cada injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [28-30]

- Absorção gastrintestinal rápida.
- Início de ação: 1 hora (oral), 20-60 minutos (intramuscular), 5 minutos (intravenoso).
- Duração da ação de dose única: 10-12 horas.
- Concentração plasmática terapêutica: 10-40 microgramas/mL.

- Fenobarbital é importante indutor de várias isoenzimas microssomais, principalmente CYP3A4 e CYP1A2.
- Meia-vida de eliminação: 79 horas (adultos), 21-75 horas (crianças), 110 horas (neonatos).

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31]

- Hipotensão, choque, bradicardia, síncope.
- Constipação, náusea, vômito.
- Incoordenação motora, vertigem, ressaca, insônia, sonolência, alucinações, ansiedade, nervosismo irritabilidade, prejuízo de desempenho cognitivo.
- Eczema esfoliativo, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica.
- Agranulocitose, anemia megaloblástica, trombocitopenia.
- Tromboflebite.
- Dano hepático.
- Osteopenia, raquitismo.

Interações medicamentosas [30]

- Cloranfenicol, IMAO, ácido valpróico, felbamato: pode haver inibição do metabolismo de fenobarbital. Considerar redução de doses deste último.
- O fenobarbital pode reduzir as concentrações plasmáticas e o efeito de: irinotecano, metoxiflurano, voriconazol e delavirdina (uso concomitante contraindicado); quetiapina e teniposídeo (aumentar as doses destes); anticoagulantes cumarínicos (monitorar INR e, se necessário, ajustar a dose).
- Em uso concomitante com benzodiazepínicos, antidepressivos, álcool e analgésicos opiódes, pode haver efeito aditivo de depressão respiratória. Monitorar estreitamente a função respiratória. Considerar redução de doses.
- Com lopinavir, tacrolimo e sirolimo, pode resultar na redução das concentrações plasmáticas destes fármacos. A efetividade do tratamento deve ser monitorada, assim como as concentrações plasmáticas dos imunossupressores.
- Inibidores de tirosina cinase: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas dos inibidores; aumentar as doses e monitorar efetividade.

Orientações ao paciente [8, 29, 30]

- Alertar sobre a importância de informar sobre alergia a fenobarbital ou outro barbitúrico, gravidez, amamentação, bem como a ocorrência de efeitos indesejáveis.
- Alertar para evitar atividades que exijam atenção, como dirigir automóveis e operar máquinas, pelo risco de acidentes.
- Ensinar para utilizar o medicamento preferencialmente de estômago vazio.
- Alertar para não interromper o tratamento.
- Alertar para não usar bebida alcoólica durante o tratamento.
- A eficácia dos contraceptivos orais pode ser prejudicada; portanto, outro método anticoncepcional adicional deve ser utilizado.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

- Estocar à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), livre de calor, luz direta e umidade.
- A solução para administração intravenosa pode ser diluída em igual volume de solução injetável de glicose 5%, Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,9%.
- Incompatível com os seguintes fármacos em misturas intravenosas: canamicina, cefalotina, cimetidina, clindamicina, fosfato de codeína, ciclizina, droperidol, efedrina, estreptomicina, fenitoína, fenotiazinas, hidralazina, succinato sódico de hidrocortisona, hidroxizina, isoprenalina, levorfanol, metaraminol, metadona, metildopa, metilfenidato, morfina, noradrenalina, oxitetraciclina, pancurônio, papaverina, pentazocina, petidina, ranitidina, suxametônio, tiamina, tubocurarina e vancomicina.

VALPROATO DE SÓDIO

Rogério Aparecido Minini dos Santos/José Gilberto Pereira

ATC/DDD

- N03AG01/1500 mg

Apresentações

- Cápsula 288 mg (equivalente a 250 mg ácido valpróico).
- Comprimido 576 mg (equivalente a 500 mg ácido valpróico).
- Solução oral ou xarope 57,624 mg/mL (equivalente a 50 mg de ácido valpróico/mL).

Indicações [8, 28-31, 169-171]

- Crises generalizadas tônico-clônicas (tipo grande mal).
- Crises generalizadas mioclônicas.
- Crises generalizadas tônicas e clônicas.
- Crises parciais secundariamente generalizadas.
- Crises múltiplas.
- Crises de ausência.
- Estado de mal epiléptico.
- Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco, durante latência de lítio).
- Espasmos infantis (Síndrome de West).

Contra-indicações [8, 28-31]

- Hipersensibilidade ao valproato de sódio ou ao ácido valpróico.
- Doença hepática ativa, disfunção hepática significante ou história familiar de hepatopatias.
- Encefalopatia hepática ou desordens no ciclo da uréia não diagnosticadas.
- Porfiria.

Precauções [8, 28-31]

- Hemograma a cada 6 meses e provas funcionais hepáticas mensais nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses.
- O risco de hepatotoxicidade (ver anexo 8) está aumentado nas seguintes condições: doença hepática; crianças menores de 2 anos; uso concomitante de vários anticonvulsivantes; desordens metabólicas congênitas; doenças orgânicas de origem cerebral; epilepsia grave acompanhada de retardo mental.
- Pode induzir pancreatite fulminante.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).
- Lactação.
- Suspensão abrupta de tratamento em pacientes epilépticos pode desencadear estado de mal epiléptico.
- Não é recomendado em traumatismo craniano.
- Doses acima de 50 mg/kg/dia não são recomendadas.
- Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em até 40 dias do início do tratamento.
- Cautela em pacientes com potencial para hemorragias ou em uso de anticoagulantes, insuficiência renal e lúpus eritematoso sistêmico.
- Efeitos adversos associados a neurotoxicidade são geralmente dose-dependentes, melhorando com redução ou fracionamento da dose diária.
- Ocorrência de efeitos idiossincrásicos como reações cutâneas, hepatite medicamentosa e efeitos hematológicos graves indicam imediata suspensão do tratamento.
- Leucopenia e trombocitopenia leves e alterações transitórias de transaminases não exigem retirada do medicamento.

Esquemas de administração [8, 29-31, 170]

- A dose de valproato de sódio deve ser dada em função do peso e não da idade; ver sugestões de dose na tabela abaixo:

Dose diária de valproato de sódio em relação ao peso corporal

Peso (kg)	Dose diária (mg)*
10 a 24	250
25 a 39	500
40 a 59	750
60 a 74	2.000
75 a 89	1250

*A dose diária deve ser dividida em duas tomadas. Dose máxima diária: 2.500 mg

Adultos

Crises generalizadas e parciais

- De 600 a 2.500 mg, por via oral, em doses divididas; pode haver incrementos semanais até alcançar o efeito farmacológico esperado.

Crises de ausência epiléptica

- De 10 a 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 doses; dose usual: 2.000 a 2.500 mg/dia; dose máxima: 60 mg/kg/dia.

Estado de mal epiléptico

- Inicialmente, 15 a 25 mg/kg, por via intravenosa, em injeção lenta, seguida de infusão em solução de cloreto de sódio a 0,9%, na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, em velocidade de 1 a 4 mg/kg/hora.

Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco)

- Inicialmente 20 mg/kg, por via oral, como dose de ataque.
- Ajustar dose até alcançar o efeito terapêutico desejado (750 a 1.500 mg/dia, em 3 doses).
- Dose máxima: 60 mg/kg/dia.
- Administrar durante o período de latência do lítio.

Crianças

Crises generalizadas e parciais

- De 10 a 20 kg de peso: inicialmente, 20 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas, podendo ser aumentadas de acordo com o monitoramento das concentrações plasmáticas.
- Acima de 20 kg de peso: inicialmente, 20 a 30 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas, até o máximo de 35 mg/kg/dia.

Crises de ausência epiléptica

- Inicialmente, 15 mg/kg/dia, por via oral.
- Aumentar semanalmente 5 a 10 mg/kg/dia, até que os efeitos terapêuticos sejam alcançados ou ocorram efeitos adversos.

Síndrome de West

- Inicialmente, 15 mg/kg/dia, por via oral.
- Aumentar em 10 mg/kg/dia, a cada 2 dias até que as convulsões cessem ou dose máxima diária de 100 mg/kg seja alcançada.
- Se as convulsões não estiverem reduzidas ou controladas após 4 a 6 sema- nas, adicionar ao regime dexametasona 0,4 a 0,5 mg/kg/dia, por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31]

- Boa absorção oral. Alimentos retardam a absorção.
- Pico sérico: 1,2 horas.
- Pico de resposta na epilepsia: em 2 semanas.
- Concentração plasmática desejada: 50 a 150 microgramas/mL.
- Cerca de 10% da concentração plasmática alcança o líquido cérebro-espinhal.

- Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- O metabolismo hepático pode ser alterado pelo uso concomitante de outros anticonvulsivantes.
- Excreção renal, predominantemente de metabólitos inativos. Pode ser extraído por hemodiálise e diálise peritonial.
- Meia-vida de eliminação: 6 a 17 horas.

Efeitos adversos [30]

- Alopecia (5 a 6%), *rash* cutâneo (3%).
- Aumento do apetite (2%), diminuição do apetite (12%), ganho de peso (6%), perda de peso (6%), dor abdominal (5 a 17%), constipação (4%), diarréia (5 a 7%), indigestão (4%), náuseas (7 a 34%), vômitos (9 a 20%).
- Pancreatite fulminante.
- Dores nas costas (2%); bronquites (4%).
- Febre (2%).
- Doenças infecciosas (6%); influenza (3%).
- Amnésia (4%), astenia (3 a 20%), ataxia (7%), vertigem (6 a 12%), cefaléia (10%), sonolência (7 a 16%), tremor (9 a 19%); distúrbios do pensamento (6%), alterações do humor (2%); declínio cognitivo leve.
- Ambliopia (3%), visão embaçada (3%), diplopia (7%).
- Trombocitopenia e leucopenia dose-dependentes (27%).
- Hepatite, hepatotoxicidade, insuficiência hepática (incidência geral 1/10.000); risco aumentado em crianças com menos de dois anos de idade.

Interações medicamentosas [30]

- Com lamotrigina há aumento da meia-vida desta, determinando toxicidade desta e aumentando o risco de eritemas fatais. Se o uso concomitante for necessário, a dose de lamotrigina deve ser titulada a cada 2 semanas até que o efeito terapêutico seja alcançado, sem que os efeitos adversos graves tenham surgido.
- Com primidona pode ocorrer depressão grave do SNC. Monitorar neurotoxicidade. Se necessário, a dose de primidona deve ser diminuída.
- Associado à carbamazepina, aumenta a toxicidade da carbamazepina e reduz a efetividade do valproato. Monitorar concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Se necessário, a dose de valproato deve ser aumentada.
- Com fenitoína, há alteração das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Monitorar concentrações plasmáticas de ambos, visando a concentração de equilíbrio estável para cada um.
- Com etossuximida, há aumento do risco de toxicidade desta. Monitorar para alterações nas concentrações plasmáticas de ambos os fármacos.
- Felbamato em associação, pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Pode ser necessária a redução da dose do valproato.
- Com lorazepam pode ter aumento das concentrações séricas. A dose de lorazepam deve ser reduzida em 50%.
- Com zidovudina: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas e conseqüente toxicidade da zidovudina. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade. Se necessário, reduzir a dose.
- Associado a colestiramina pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato. Administrar a colestiramina no mínimo 3 horas após o valproato. Monitorar o paciente para a efetividade do valproato.
- Associado a mefloquina: pode resultar na perda de controle das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato. Ajustar a dose, se necessário. Monitorar o paciente para o controle das convulsões.
- Com aciclovir reduz concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar as

concentrações plasmáticas de valproato. Considerar a substituição do aciclovir por outro antiviral.
- Com risperidona: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato e amônia. Considerar a redução da dose de risperidona.
- Salicilatos em doses repetidas podem aumentar a concentração de valproato livre. Monitorar ou considerar a possibilidade de usar paracetamol.
- Com oxcarbazepina: pode resultar na redução da efetividade da oxcarbazepina. Monitorar o paciente em relação aos efeitos terapêuticos.

Orientações aos pacientes [29, 30]
- Orientar às mulheres em idade fértil para utilizar métodos seguros de contracepção.
- Alertar para evitar uso de outros medicamentos, incluindo fitoterápicos e chás.
- Orientar para tomar o medicamento com alimentos, para diminuir a irritação gástrica.
- Orientar para não mastigar, quebrar ou triturar os comprimidos de valproato.
- Orientar para a necessidade de ter cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas.
- Alertar para não usar bebidas alcoólicas durante o tratamento com valproato.
- Alertar para não suspender abruptamente, devido ao risco de desencadear o estado epiléptico.
- Alertar para notificar sintomas digestivos como náusea e vômitos acompanhados de forte dor abdominal, bem como sinais de fraqueza, letargia, disfunção cognitiva, perda de consciência e do controle sobre as convulsões.

Aspectos farmacêuticos [30]
- As formas orais de valproato de sódio devem ser armazenadas em temperaturas controladas entre 15 e 25 °C, protegidas da luz, umidade e calor excessivo. Não expor a temperaturas acima de 30 °C.

ATENÇÃO: valproato de sódio é a primeira escolha para crises generalizadas primárias, de ausência e mioclônicas (estudos de nível I). Atentar para risco de hepatotoxicidade e pancreatite aguda que é maior em crianças com menos de 2 anos de idade, em uso concomitante de vários anticonvulsivantes, em portador de retardo mental ou com doença orgânica de origem cerebral. Testes de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes que irão receber valproato, e periodicamente nos primeiros seis meses de tratamento.

6.2 ANTIDEPRESSIVOS E ESTABILIZADORES DE HUMOR

Os distúrbios afetivos constituem um grupo de condições mentais caracterizadas fundamentalmente por alterações de humor. Compreendem depressão, distimia e doença bipolar. Os distúrbios depressivos englobam depressão maior, distimia (neurose depressiva) e tipos não-especificados de depressão. Diversificadas apresentações da doença depressiva não parecem condicionar diferenças de respostas farmacológicas.

A depressão na infância e na adolescência tem sido alvo de interesse dos

pesquisadores[172]. É escassa a evidência de benefício de tratamento na criança, talvez por esse tipo de depressão apresentar alto grau de remissão espontânea. Embora ainda haja controvérsia, o tratamento farmacológico seria alternativa posterior à abordagem psicoterápica, sendo aquele reservado a casos mais graves e persistentes, em crianças com mais de 10 anos de idade, administrado sob cuidadosa monitorização, por tempo limitado e em combinação com psicoterapia. Revisão Cochrane[173] de 13 estudos que compararam antidepressivos tricíclicos a placebo concluiu que o tratamento farmacológico não foi eficaz no controle da depressão em indivíduos na pré-puberdade. Até os dias atuais, ainda há a preocupação com a indução de comportamentos suicidas em adolescentes em uso de antidepressivos[144]. Ensaio clínico[145] que comparou a associação de ini- bidores seletivos da recaptação de serotonina com terapia cognitivo-comporta- mental a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (INRS) isoladamente mais cuidado clínico usual em adolescentes com depressão moderada a grave demonstrou melhora em 57% e insucesso em 20% ao fim de 28 semanas, não evidenciando que a associação contribuísse para os desfechos em comparação ao grupo controle.

A depressão em gravidez e pós-parto pode requerer tratamento medicamentoso. Revisão Cochrane[174] avaliou a prevenção de depressão pós-parto por meio de antidepressivos (nortriptilina e sertralina), dados logo após o parto a mulheres que apresentaram o problema em gestações prévias. Não houve clara evidência de benefício, pelo que a profilaxia da depressão pós-parto não é recomendada. Em revisão Cochrane[177] sobre tratamento da depressão pós-parto, os autores concluem pela insuficiência de evidências que orientem recomendações. Na prática, todos os ISRS aumentam o risco de malformações congênitas, principalmente paroxetina. Administrados no fim da gravidez, expõem os recém-nascidos a risco de 20%-30% em relação a desfechos neonatais: agitação, problemas de tônus e sucção, convulsões, hiponatremia, dentre outros[178].

Várias têm sido as abordagens para manejo da depressão, incluindo as psicológicas e as farmacológicas. Tratamentos psicológicos breves (16 a 20 sessões) incluem terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal, mostrando-se eficazes em pacientes com depressão de moderada intensidade que desejem deles participar. Em casos mais graves, coadjuvam a farmacoterapia. Ensaio clínico randomizado[179] comparou terapia de solução de problemas, farmacoterapia, a combinação das duas e o manejo usual da depressão em serviço de atenção primária. Pacientes de todos os grupos mostraram nítida melhora em 12 semanas. A combinação de tratamentos não produziu resultados superiores ao de cada intervenção isolada.

A farmacoterapia faz-se necessária para casos com sintomas mais intensos, como presença de melancolia ou idéias delirantes. Para pacientes com ideação suicida ou não-responsivos ao manejo inicial, há necessidade de encaminhamento ao especialista para que se faça nova abordagem.

Optando pela farmacoterapia, o profissional dispõe de armamentário variado que inclui antidepressivos específicos e inespecíficos. Dentre os específicos são mais usados os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Antidepressivos de uso corrente têm eficácia e velocidade de início de resposta clínica similares, mas diferem quanto à incidência de efeitos indesejáveis, menor nos agentes mais novos. A maior parte dos estudos demonstra a superioridade dos antidepressivos

em relação ao placebo e a semelhança de eficácia quando comparados entre si.[180] Assim, a escolha dos antidepressivos não se baseia apenas em eficácia, mas em outros critérios que envolvem segurança, tolerabilidade, toxicidade em superdosagem, resposta prévia do paciente ou de um familiar a determinado agente, experiência do médico no manejo de um dado representante, ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de alguns dos efeitos adversos e custo[181]. Pelo mais favorável perfil de efeitos adversos, ISRS vêm sendo mais prescritos na prática geral.

Metanálise[182] de dez estudos comparou tricíclicos ou ISRS ou ambos a placebo. Cerca de 56% a 60% dos pacientes responderam bem a tratamento ativo versus 42% a 47% a placebo. Baixas doses de tricíclicos foram mais eficazes do que placebo no atendimento primário de pacientes depressivos. Revisão sistemática e metanálise[183] de 11 ensaios clínicos mostraram similar eficácia entre tricíclicos e ISRS e maior tolerabilidade dos últimos, o que ocasionou menor abandono de tratamento.

Quando os pacientes não respondem a doses adequadas de antidepressivos de primeira escolha, é preciso, em primeiro lugar, verificar sua adesão a tratamento. Se essa é boa, o diagnóstico deve ser reconsiderado, sendo pesquisadas as comorbidades. Se o tratamento medicamentoso for ainda conveniente, pode-se substituir o fármaco ou adicionar outro antidepressivo ao anterior. Há pouca evidência sobre a alternativa preferível. No caso das associações, o risco de interações medicamentosas deve ser levado em consideração. Adicionar lítio e pindolol (betabloqueador adrenérgico) não se mostrou eficaz em pacientes com depressão resistente ao uso de antidepressivos tricíclicos[184].

A doença bipolar inclui episódios de depressão maior e mania, sendo diagnosticada quando, ao menos uma vez, um episódio de mania ocorreu na vida do paciente. Lítio é até hoje o fármaco de eleição no manejo da mania. Há quatro indicações principais para uso de lítio em doença bipolar: mania aguda, estados mistos, depressão e prevenção de novos episódios. De todos os agentes denominados de estabilizadores do humor, lítio é o que tem eficácia mais abrangente em relação ao manejo dessas condições[185]. Apresenta como desvantagem retardado início de efeito. Devido a isso, utilizam-se anticonvulsivantes, neurolépticos ou benzodiazepínicos em associação com lítio no início do tratamento. Esses e outros fármacos não superam a eficácia do lítio, sendo também indicados como alternativa em pacientes que têm contra-indicações formais ao uso de lítio.

Amitriptilina é antidepressivo tricíclico. Revisão Cochrane[186] comparou tolerabilidade e eficácia de amitriptilina com as de outros antidepressivos tricíclicos, heterocíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Amitriptilina foi tão eficaz quanto os demais antidepressivos. Porém, foi menos tolerada que os ISRS, ocorrendo menos abandono com esses últimos. Amitriptilina induz maior sedação que outros agentes tricíclicos, o que é vantajoso em pacientes que expressam a depressão por distúrbios do sono (insônia terminal). Também é indicada em dor crônica, incluindo neuropatias periféricas, bulimia e estresse pós-traumático. Nesses casos, as doses empregadas costumam ser menores do que as necessárias ao combate dos distúrbios afetivos.

Clomipramina é, dentre os agentes tricíclicos, o que apresenta menor cardiotoxicidade. Mas, em comparação a moclobemida, demonstrou importante queda nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica187.

Clomipramina apresenta eficácia no controle da doença do pânico188 e na remissão do distúrbio obsessivo-compulsivo[189].

Nortriptilina, dentre os tricíclicos, causa a menor hipotensão postural. Ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo[190] comparou a eficácia de nortriptilina, psicoterapia interpessoal e sua combinação em prevenir ou retardar recorrência de depressão em [187] pacientes com 59 anos ou mais. Os tratamentos ativos foram mais benéficos que o placebo em relação ao desfecho medido. A combinação de intervenções superou psicoterapia isolada e placebo e mostrou tendência a ser mais eficaz que monoterapia com nortriptilina. No manejo da depressão pós-parto, nortriptilina teve o mesmo desempenho de sertralina até 24 semanas de seguimento, tanto na eficácia para a remissão do quadro, quanto para a segurança, embora os perfis de efeitos adversos fossem diferentes para cada fármaco[191]. Em dor ciática crônica, nortriptilina, isolada ou em associação com morfina, mostrou pouca eficácia[192].

Fluoxetina é o protótipo dos ISRS. No tratamento da depressão maior, fluoxetina foi significativamente mais bem tolerada do que tricíclicos, mas a significância clínica desse achado é incerta[193]. Em casos de superdosagem, o dano foi menor com fluoxetina do que com antidepressivos tricíclicos,[194] traduzindo-se por menor número de mortes e hospitalização. Não há diferença de custo-efetividade entre fluoxetina e tricíclicos[168]. Revisão Cochrane[177] de um ensaio clínico verificou que fluoxetina foi tão eficaz quanto aconselhamento cognitivo-comportamental no tratamento de depressão pós-parto.

Carbonato de lítio não é superior aos antidepressivos no controle da depressão. Além disso, necessita mais onerosa titulação, e seus efeitos indesejáveis são mais sérios. Preconiza-se o lítio na prevenção de episódios depressivos recidivantes, tanto da doença bipolar quanto da depressão unipolar. O lítio evita o reaparecimento dos episódios de mania e depressão maior, mas não de depressão menor, dentro da doença bipolar. Em pacientes bipolares que recebem lítio profilático regularmente por vários anos, o impacto dessa intervenção tem sido significativamente limitado pelas taxas de abandono de tratamento. Lítio mostra-se eficaz em cicladores rápidos e nos pacientes que têm sintomas psicóticos, bem como parece exercer efeito antisuicida. O efeito da profilaxia não diminui com o tempo na maioria dos pacientes. O risco de recorrência aumenta nos meses que se seguem à suspensão do lítio[195]. O tratamento com lítio não cura a doença. Em revisão Cochrane[196] de 9 estudos, lítio, comparativamente a placebo, mostrou maior eficácia em prevenir a recidiva de episódios na doença bipolar. Em distúrbio unipolar, a eficácia é menos robusta. A profilaxia com lítio tem falhado em pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos), o que também ocorre com outras medidas terapêuticas. No tratamento da mania, lítio traz benefício definido, superando o placebo após 3-4 semanas de uso[35]. Em comparação com outros fármacos[197,] superou clorpromazina e mostrou similares resultados aos de haloperidol, olanzapina, valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina em estudos com 4 semanas de duração. Foi superado por risperidona.

Carbamazepina, um antiepiléptico, tem sido usada na doença bipolar, durante o período de latência do lítio. Também foi investigada no tratamento de manutenção em pacientes que não toleram o lítio ou são cicladores rápidos. Revisão[198] identificou estudos que compararam as respostas a vários agentes em pacientes bipolares cicladores rápidos (n = 905) e os que não apresentavam tal característica (n = 951). Investigaram-se as respostas

a carbamazepina, lamotrigina, lítio, topiramato e valproato, isolados ou em associação com outros agentes, por período médio de 47,5 meses. Falha de tratamento e recorrência foram 2,9 vezes maior nos cicladores rápidos. Não houve clara vantagem com nenhum dos tratamentos, nem superioridade de anticonvulsivantes sobre lítio. Como alternativa no tratamento de manutenção, lítio foi comparado a carbamazepina em 94 pacientes com aos menos dois episódios da doença nos três anos prévios à entrada no estudo. No grupo de lítio, 12/44 pacientes desenvolveram um episódio durante os primeiros três meses do estudo, comparativamente a 21/50 que receberam carbamazepina. Lítio superou carbamazepina em pacientes com hipomania ou mania, não tratados com ele no episódio-índice (P <0,01), e também em pacientes com hipomania prévia, mas não mania (P <0,05). Dentre os 44 pacientes tratados com lítio, 16 (36%) completaram dois anos sem nenhum episódio, comparativamente a 16 em 50 (32%) do grupo da carbamazepina[199].

Valproato de sódio é anticonvulsivante, usado como adjuvante ou agente alternativo ao lítio em doença bipolar. Revisão Cochrane[200] de dez ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia de valproato de sódio em episódios agudos de mania em comparação com placebo, lítio, olanzapina, haloperidol e carbamazepina. Ácido valpróico foi mais eficaz que placebo, não apresentou diferenças em relação a lítio e carbamazepina e foi menos eficaz que olanzapina. No entanto, esta induziu mais sedação e ganho de peso. Em relação a aceitabilidade e abandono, os demais fármacos não apresentaram diferenças significativas. Outra revisão Cochrane[201] de um ensaio clínico avaliou eficácia e segurança de prevenção e tratamento de manutenção com valproato de sódio em comparação a placebo e lítio. Não houve conclusões definitivas. Porém, sugeriu-se similar abandono dos tratamentos de valproato e lítio. Apesar do difundido uso de outros fármacos no tratamento de manutenção da doença bipolar, a evidência atual aponta lítio como agente de escolha, devendo a tomada de decisão basear-se na diferente incidência de efeitos adversos específicos. O Clinical Evidence categoriza como benefício definido a intervenção com valproato de sódio em mania[197].

CARBAMAZEPINA

(ver página 124)

CARBONATO DE LÍTIO

Gabriela Costa Chaves

ATC/DDD

• N05AN01/24 mmol

Apresentação

• Comprimido 300 mg.

Indicações [28]

• Tratamento agudo da mania.
• Profilaxia do distúrbio bipolar (prevenção de recidivas).

Contra-indicações [28]

• Hipersensibilidade ao lítio.

- Indivíduos em insuficiência renal, insuficiência cardíaca e muito debilitados.
- Indivíduos em desidratação e depleção de sódio.

Precauções [28, 29]

- Os efeitos correlacionam-se às concentrações séricas, pelo que o monitoramento é essencial.
- Toxicidade pode ocorrer mesmo com litemia normal, se houver fatores de descompensação da homeostasia orgânica.
- Monitorar níveis séricos de lítio, com retirada de sangue entre 8 e 12 horas após a dose precedente:
  – 4 dias após início do tratamento.
  – semanalmente, até que haja estabilização.
  – pelo menos a cada 3 meses, após estabilização.
- Reduzir a dose ou interromper o uso na ocorrência de diarréia, vômito e infecção intercorrente (especialmente se estiver associada à sudorese intensa).
- Não é preciso reduzir gradualmente o fármaco, já que nunca ocorre síndrome de abstinência ou efeito rebote.
- Entre todos os pacientes que recebem lítio, cerca de 20 a 30% são refratários ao tratamento.
- A profilaxia com lítio tem falhado em pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos) e em obesos.
- Em idosos, administrar doses mais baixas e manter maior monitoramento em virtude da função renal diminuída.
- Cautela em pacientes com psoríase (risco de exarcebação), miastenia grave e submetidos a cirurgias.
- Monitorar função renal (DCE) e função tireoidiana a cada 6-12 meses em esquemas estabilizados.
- Eficácia e segurança não foram determinados em crianças com menos de 12 anos de idade.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28, 30, 47]

Adultos

Tratamento da mania aguda

- De 900 a 2400 mg/dia, por via oral, fracionados em 3 a 4 doses ao dia.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- De 600 a 1.200 mg/dia, por via oral, fracionados em 12 a 24 horas.

Idosos

Tratamento da mania aguda

- De 300 a 900 mg/dia, por via oral, fracionados em 12 ou 24 horas.
- Incrementos semanais de 300 mg, até a dose capaz de fazer cessar os sintomas.
- Raramente são necessários mais de 900 a 1.200 mg/dia.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- De 300 a 900 mg/dia, por via oral.

Observação

Ajuste de doses em insuficiência renal

- Depuração de creatinina endógena de 10 a 50 mL/minutos: administrar 50 a 75% da dose usual.
- Depuração de creatinina endógena de menos de 10 mL/minutos: administrar 25 a 50% da dose usual.

Hemodiálise

- Dialisável em 50 a 100%.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 47]

- Rápida absorção; completa em 6 a 8 horas.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Concentração plasmática terapêutica para controle do distúrbio bipolar: 0,8 a 1,4 mEq/L, ocasionalmente acima de 1,5 mEq/L (para casos agudos) e 0,6 a 0,8 mEq/L (para tratamento profilático).
- Início da ação terapêutica e melhora clínica: 1 a 3 semanas.
- Meia-vida de eliminação: 14 a 24 horas (adultos), 18 horas (adolescentes) e acima de 36 horas (idosos).
- Eliminação renal (89 a 98%), em forma ativa.
- Cerca de metade da concentração sangüínea de lítio é excretada pelo leite materno.

Efeitos adversos [28, 29]

- Os efeitos e gravidade estão relacionados a sensibilidade do indivíduo e altas concentração sérica do lítio.
- Eletrocardiograma (ECG) anormal, arritmia, hipotensão, edema, bradicardia, síncope, bradiarritmia (grave), disritmia cardíaca, hipotensão, disfunção do nodo sinusal.
- Diarréia, náusea (branda), vômito, boca seca.
- Irritabilidade muscular, fraqueza muscular, miastenia grave.
- Tremor fino, hiperreflexia, reflexo tendinoso profundo, sonolência, vertigem, confusão, fadiga, letargia, cefaléia, ataxia, coma, pseudotumor cerebral, aumento da pressão intracraniana, papiledema, convulsões.
- Escotoma transitório, visão turva, nistagmo.
- Albuminúria, glicosúria, oligúria, poliúria, incontinência urinária.
- Leucocitose.
- Hipo e hipertireoidismo, bócio eutireóideo, hiperglicemia, diabetes insípido (sinal de toxicidade grave).

Interações medicamentosas [29, 30]

- Anticonvulsivantes, neurolépticos ou benzodiazepínicos são associados ao lítio no início do tratamento, durante o período de latência deste.
- Lítio prolonga os efeitos de relaxantes musculares periféricos.
- Interações que devem ser evitadas: inibidores não-seletivos da MAO (hiper-pirexia maligna), sibutramina e antidepressivos (síndrome serotonínica), iodeto de potássio (aumento do hipotiroidismo induzido por lítio), relaxantes musculares periféricos (resposta prolongada).
- Aumento do efeito de lítio: AINEs, inibidores da ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II e diuréticos (depletores de sódio), antidepressivos, verapamil, tetraciclinas e inibidores de COX-2.
- Diminuição do efeito de lítio: clorpromazina, cafeína.

Orientações aos pacientes [28, 47]

- Alertar para manter adequada ingestão de líquidos durante o uso do medicamento.
- Ensinar que os comprimidos devem ser ingeridos com bastante líquido, a fim de garantir trânsito intestinal.
- Ensinar que os comprimidos podem ser ingeridos com alimentos para diminuir irritação gástrica.
- Alertar para a necessidade de suplementação de sal nos períodos de muito calor, quando há perda de água e sais por sudorese.
- Alertar para evitar mudanças na alimentação que possam reduzir ou aumentar a ingestão de sódio.
- Alertar para evitar bebidas com alto teor de cafeína.
- Alertar sobre a importância de comunicar se surgirem sintomas de hipotiroidis-

mo, como sensação de frio e letargia (é maior o risco em mulheres).
- Alertar para evitar realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos [47]
- Conservar em temperaturas inferiores entre 15 e 30 oC, em recipientes bem fechados.

ATENÇÃO: a biodisponibilidade de lítio pode variar segundo a formulação farmacêutica.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

(ver página 33)

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA

Isabella Campagnuci Knust

ATC/DDD
- N06AA04/100 mg

Apresentação
- Comprimido 10 mg.
- Comprimido 25 mg.
- Comprimido 75 mg (incluído pela SES).

Indicações [28-31, 47]
- Tratamento de distúrbios do pânico, associado ou não a agorafobia.
- Tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo.

Contra-indicações [28-31, 47]
- Distúrbios da condução cardíaca e infarto do miocárdio recente.
- Insuficiência hepática.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Uso de inibidores da MAO nos últimos 14 dias.
- Crianças com menos de 10 anos.

Precauções [28-30, 47]
- A dose diária deve ser administrada após as refeições.
- Nos distúrbios obsessivo-compulsivos, a suspensão deve ser gradual (25% da dose a cada 2 meses).
- O início de efeito é lento, podendo ocorrer nos primeiros dias uma piora do quadro.
- Para o sucesso do tratamento, é importante informar ao paciente sobre a latência de efeito. Benzodiazepínicos podem ser empregados concomitantemente nas primeiras semanas, durante a latência do antidepressivo.
- Cautela em cardiopatas, nefropatas, epilépticos, idosos, portadores de hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma, asma, alcoolismo e em pessoas com idéias suicidas ou distúrbios da cognição.
- Em feocromocitoma, psicoses e uso concomitante com anestésicos há risco de potencializar arritmias e hipotensão.
- Lactação.

• Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver anexo 6).

Esquemas de administração [30, 31, 47]

Adultos

Em distúrbio do pânico

• 5-10 mg/dia, por via oral, com aumento de 10 mg a cada três dias, até 50 mg.
• Após, incremento de 25 mg até o máximo de 75 mg/dia.
• A administração costuma ser em dose única diária.

Em distúrbio obsessivo-compulsivo e ansiedade

• 25 mg/dia, por via oral, em dose única. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100-150 mg/dia.

Idosos

Ambas as indicações

• Iniciar com 10 mg/dia, por vai oral, em dose única. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100-150 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 30

• Absorção oral variável, mas não sofre interferência da alimentação.
• Meia-vida: 20 a 30 horas.

Efeitos adversos [28-30, 47]

• Sedação (acima de 10%), tontura (acima de 10%), insônia (acima de 10%), cefaléia (acima de 10%), nervosismo (acima de 10%), fadiga (acima de 10%), tremor (acima de 10%), mioclonia (acima de 10%), anorexia (acima de 10%), hipotensão ortostática (1% a 10%), diminuição do limiar convulsivo (1% a 10%), discinesias e síndrome parkinsoniana (1% a 10%), depressão medular (abaixo de 1%), convulsões (abaixo de 1%), disartria(1% a 10%), hipomnesia (1% a 10%), tremores finos de extremidade (1% a 10%).
• Diminuição da libido (acima de 10%).
• Secura na boca (acima de 10%).
• Aumento do apetite (acima de 10%), ganho de peso (acima de 10%), dispepsia (acima de 10%), constipação (acima de 10%), náusea (acima de 10%), diarréia (1% a 10%), vômito (1% a 10%).
• Sudorese (acima de 10%).
• Taquicardia (1% a 10%), palpitação (1% a 10%).
• *Rash*, dermatite, prurido (1% a 10%), fotossensibilidade (abaixo de 1%).
• Retenção urinária (1% a 10%).
• Visão borrada (1% a 10%), dor ocular (1% a 10%).
• Ginecomastia (abaixo de 1%), galactorréia (abaixo de 1%).
• Alopecia (abaixo de 1%).
• Alteração da função hepática.

Interações medicamentosas [28-31, 47]

• A associação com inibidor da MAO deve ser evitada, pelo risco de crises de hipertensão, hiperpirexia, convulsões, coma e até mesmo morte.
• Os efeitos da clomipramina podem ser diminuídos por carbamazepina, fenitoína e barbitúricos, por aumento do catabolismo.
• Os efeitos da clomipramina podem aumentar por uso concomitante com neurolépticos, fluoxetina, cimetidina (aumento da biodisponibilidade).
• Efeitos anticolinérgicos podem ser acentuados com uso concomitante de anti-histamínicos H_1, antiparkinsonianos e neurolépticos.
• Diuréticos aumentam o risco de hipotensão postural.
• Quinidina, procainamida, formoterol, gatifloxacino aumentam sua cardiotoxicidade.
• Há aumento do risco de toxicidade com o lítio.
• Aumenta o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes [28-30, 47]

- Orientar para evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Recomendar a ingestão após a alimentação para prevenir irritação gástrica.
- Alertar em relação à demora para o início da resposta terapêutica.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para informar se houver mudança na freqüência cardíaca e a levantar-se mais lentamente para evitar hipotensão ortostática.
- Alertar para não suspender o uso de maneira repentina.

Aspectos farmacêuticos [29, 47]

- Conservar em temperaturas entre 15-30 oC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar de 15 a 21 dias para se manifestar. Monitorização contínua de pressão arterial e freqüência cardíaca nas semanas iniciais. Não há informação quanto à eficácia e segurança em crianças e adolescentes.

CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA

Isabella Campagnuci Knust

ATC/DDD

- N06AA10/75 mg

Apresentação

- Cápsulas 10 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Cápsulas 25 mg.
- Cápsulas 50 mg.

Indicação [8, 30, 31, 47]

- Tratamento de depressão maior.
- Tratamento da fase depressiva da doença bipolar.

Contra-indicações [8, 30, 31, 47]

- Distúrbios da condução cardíaca, após infarto do miocárdio.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Uso concorrente de IMAO ou nos 14 dias precedentes.
- Insuficiência hepática.
- Crianças e adolescentes.

Precauções [29, 30, 47]

- Efeitos sedativos são aumentados com uso de álcool e outros depressores do SNC.
- Pode causar reversão maníaca em pacientes com doença bipolar.
- Cautela em pacientes com doenças cardiovasculares, tendências suicidas, história de etilismo, prostatismo, epilepsia, hipertireoidismo, glaucoma, esquizofrenia.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 29-31, 47]

Adultos

Em ambas as indicações

- Dose de 25 mg, por via oral, uma vez à noite.
- A dose pode ser aumentada a cada 2 dias até 75 a 100 mg/dia, em dose única diária, não ultrapassando a dose máxima de 150 mg por dia.
- Incrementos semanais podem ser de 50 mg até atingir doses terapêuticas entre 150 a 300 mg.
- A dose à qual o paciente respondeu continua a ser dada por 3 a 4 meses, sendo reduzidas à metade, mantendo-se o tratamento até completar 6 a 12 meses para evitar recidivas.
- Na retirada gradual, diminui-se a dose em 25 mg a cada 2 ou 3 dias. Se os sintomas reaparecem, retomam-se os níveis iniciais.

Idosos

- As doses para idosos correspondem à metade da dose para adultos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Absorção oral.
- Metabolismo predominantemente hepático.
- Período de latência: 2 a 3 semanas.
- Pico sérico: 7 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 15 a 39 horas; em idosos pode chegar a 90 horas.

Efeitos adversos [30, 47]

- Hipotensão ortostática, taquicardia, arritmia, infarto do miocárdio, morte súbita.
- Tremor, fraqueza, sonolência, tontura, cefaléia, insônia, alucinações, ataxia, acidente vascular cerebral, crise convulsiva.
- Secura na boca, gengivite, aumento do apetite, náusea, anorexia, dispepsia, constipação, diarréia.
- Diminuição da função hepática, icterícia.
- Agranulocitose, aplasia medular, eosinofilia, trombocitopenia.
- Efeitos anticolinérgicos: boca seca, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrintestinal, taquicardia e em altas doses, delírio.
- Ginecomastia, hiperglicemia, aumento de peso, disfunção sexual.
- Reações alérgicas.
- Sudorese excessiva.

Interações medicamentosas [30, 47]

- Aumenta o efeito de anticoagulantes cumarínicos, anticolinérgicos, anfetaminas, outros depressores do SNC.
- Tem efeito diminuído por carbamazepina, fenobarbital, rifampicina.
- Tem efeito aumentado por cimetidina.
- Há bloqueio do efeito anti-hipertensivo central de clonidina e guanetidina.
- A associação com IMAO pode ser perigosa, levando a crise caracterizada por hiperpirexia, hipertensão, convulsões, coma e até mesmo morte.
- Eritromicina, claritromicina, droperidol, amiodarona, astemizol, bepridil, hidrato de cloral, cloroquina, disopiramida, dolasetrona, fluconazol, fluoxetina, formoterol, gatifloxacino, moxifloxacino, zolmitriptana, haloperidol e halotano aumentam a cardiotoxicidade de nortriptilina.

Orientações aos pacientes [29-31, 47]

- Alertar para evitar uso de bebida alcoólica.
- Orientar que deve ser ingerido após a alimentação para prevenir irritação gástrica.
- Informar sobre a demora no início de resposta terapêutica.
- Alertar para evitar dirigir e operar com máquinas que exijam atenção.
- Orientar para informar mudança de freqüência cardíaca e para levantar-se mais lentamente, de modo a evitar hipotensão ortostática.
- Alertar para não suspender o uso de maneira repentina.

Aspectos farmacêuticos 29, 30, 47

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 oC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar de 15 a 21 dias para se manifestar. Monitorizar pressão arterial e freqüência cardíaca nas semanas iniciais.

IMIPRAMINA

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC/DDD

- N06AA02/100 mg

Apresentação

- Drágea 25 mg

Indicações

- Depressão maior.
- Enurese noturna em crianças com idade de 6 anos ou mais.

Contra-indicação[202]

- Hipersensibilidade a Imipramina (pode ocorrer reatividade cruzada com outros dibenzodiazepínicos) ou a qualquer componente da formulação, uso concomitante com IMAO (ou após 14 dias do termino da terapia); em paciente em fase de recuperação aguda do infarto agudo do miocárdio, gravidez.

Precauções[202, 203]

- Gestantes: Categoria de risco D
- Lactantes: é excretada no leite em pequenas concentrações/não recomendado.
- Geriatria: necessitam frequentemente de redução de dose e aumento da dose mais gradualmente para evitar a toxicidade, devido a uma lentidão metabólica.
- A imipramina não foi aprovada pelo FDA para o tratamento de depressão bipolar.
- Antidepressivos aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e jovens com transtornos depressivos maior e outros transtornos depressivos, considerar o risco antes da prescrição. A família do paciente ou cuidador devem ser instruídos a observá-lo atentamente na ocorrência de piora clinica.
- Ter cuidado em pacientes de alto risco. A piora da depressão e a tendência suicida abrupta e grave podem exigir a suspensão ou a modificação da terapia medicamentosa.
- Pode piorar a psicose em alguns pacientes ou desencadear desvio para mania ou hipomania em pacientes com transtornos bipolares.
  A monoterapia deve ser evitada em pacientes com transtorno bipolar.
- A imipramina frequentemente causa sonolência/sedação comprometendo o desempenho em tarefas que exijam atenção.
- Utilizar com cuidado em pacientes com hipertireoidismo ou naqueles que recebem suplementação de hormônios tireoidianos.
- Utilizar com cuidado em pacientes com disfunção renal e hepática.
- Categoria de risco gestacional: D

Esquemas de administração[202, 203]

Adulto

Antidepressivo

- Oral, Inicial:25 mg três a quatro vezes ao dia, ajustando a dose segundo necessidades e tolerância. A dose total pode ser administrada antes de deitar. Dose máxima 300 mg/dia.

Limite de prescrição em adultos

- Pacientes ambulatoriais: até 200 mg/dia.
- Pacientes hospitalizados: até 300 mg/dia.
- Pacientes com idade avançada: até 100 mg/dia.

Crianças

Antidepressivo

- 1,5 mg/Kg/dia, com incrementos da dose de 1 mg/Kg a cada 3-4 dias, até dose máxima de 5 mg/Kg/dia, em dose única ou até quatro doses dividas (monitorar atentamente o paciente especialmente com doses maiores do que 3,5 mg/Kg/dia).
- Não se recomenda o uso em crianças até 6 anos.

Antienurético (crianças com 6 anos ou mais)

- Oral, 25 mg uma vez ao dia, antes de deitar. Se não houver uma resposta satisfatória em uma semana pode-se aumentar a dose em 25 mg/dia; a dose não deve ser superior a 50 mg ou 2,5 mg/Kg/dia, se o paciente tiver 6-12 anos de idade ou 75 mg antes de deitar se ele tiver 12 anos de idade ou mais.

Adolescentes

Antidepressivo

- Oral, de 30 a 40 mg/dia, aumentar gradualmente. Tomar em doses dividas ou dose única a noite. Dose máxima 100 mg/dia.

Idosos

- Inicialmente 10-25 mg antes de deitar; aumentar 10-25 mg, a cada 3 dias para pacientes hospitalizados e semanalmente para pacientes ambulatoriais, conforme tolerância. A dose média para se alcançar a concentração terapêutica é de 100 mg/dia; Faixa: 50-150 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[202, 203]

- Absorção: boa e rápida absorção por via oral.
- Biotransformação: exclusivamente hepática, com efeito de primeira passagem.
- Ligação à proteína plasmática: cerca de 90%.
- Tempo de meia vida de eliminação: 6-18 horas.
- Distribuição: atravessa a placenta.
- Tempo para inicio de ação: 2 a 3 semanas.
- Eliminação: renal, na forma de metabolitos, principalmente renal, durante vários dias devido a elevada ligação à proteína plasmática.

Efeitos adversos[203]

- Efeitos anticolinérgicos, tremores musculares, hipotensão, reação alérgica, nervosismo, síndrome Parkinsoniana, agranulocitose, alopecia.

Requerem atenção médica se persistirem os sintomas, sonolência, secura na boca, náuseas e cansaço.

Interações medicamentosas[10, 202, 203]

- Álcool pode potencializar de maneira grave os efeitos depressores sobre o SNC, depressão respiratória e efeitos hipotensores.
- Anti-histamínicos intensificam os efeitos anticolinérgicos, especialmente confusão mental, alucinações e pesadelos.
- Anticoagulantes podem causar sinergismo de efeitos anticolinérgicos, possivelmente mediante a inibição do metabolismo enzimático do anticoagulante.

- A concentração plasmática e os efeitos terapêuticos dos triciclicos podem diminuir quanto usados simultaneamente com os barbitúricos.
- O uso simultâneo com os antitireoidianos pode aumentar o risco e agranulocitose.
- Cimetidina inibie o metabolismo dos tricíclicos e aumenta suas concentrações plasmáticas, dando lugar a toxicidade.
- A clonidina usada simultaneamente pode ter seu efeito hipotensor diminuído.
- Cocaína: uso simultâneo com antidepressivos tricíclicos pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.
- Dissulfiram: uso simultâneo pode propiciar delírio transitório.
- Omeprazol: aumenta a depuração da imipramina por indução da expressão de CYP1A2.
- O uso concomitante com inibidores da MAO pode resultar em estimulação excessiva, com convulsões e crises hipertensivas.
- O uso simultâneo e prolongado de anticoncepcionais orais que contém estrogênio pode resultar em toxicidade por inibição do metabolismo da imipramina.
- O uso concomitante com Fluoxetina aumenta as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos.

Orientações ao paciente[202]

- Pode causar sonolência
- Deve-se evitar bebidas alcoólicas

CLORIDRATO DE FLUOXETINA

Elaine Silva Miranda

ATC/DDD

- N06AB03/20 mg

Apresentação

- Cápsula 20 mg.

Indicações[29-31, 51]

- Tratamento de depressão maior.
- Tratamento de distimia.
- Tratamento de depressão pós-parto.
- Ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia.

Contra-indicações[29, 30, 51]

- Hipersensibilidade a fluoxetina.
- Uso concomitante ou prévio e recente de inibidores da monoamina oxidase (MAO).

Precauções[29, 30, 51]

- Cautela com reversão maníaca em distúrbio bipolar.
- Possibilidade de síndrome serotoninérgica (hipertermia, rigidez muscular, agitação, instabilidade autonômica).
- Disfunção hepática (ver anexo 8).
- Monitorar perda de peso.
- Se houver necessidade de mudar para inibidor da monoamina oxidase é necessário respeitar um intervalo mínimo de 2 semanas.
- Após uso de fluoxetina, não iniciar tratamento com inibidores da monoamina oxidase por pelo menos 5 semanas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [29, 30, 51]

Adultos

Depressão e distimia

- 20 mg/dia, por via oral, em dose única pela manhã ou à noite, por no mínimo 6 meses. Dose máxima: 80 mg/dia.
- Doses acima de 20 mg/dia devem ser divididas em tomadas matinais e noturnas.

Ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia

- Bulimia: 60 a 80 mg/dia.
- Distúrbio obsessivo-compulsivo: 40 a 80 mg/dia.
- Distúrbio do pânico: 10 mg/dia; após 1 semana aumentar para 20 mg/dia.

Idosos

Depressão e distimia

- Idosos: 10 mg/dia, por via oral, em dose única, com aumento para 20 mg após várias semanas de uso.
- Dose máxima: 60 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 51]

- Absorção oral rápida.
- Latência de efeito antidepressivo: 2-3 semanas.
- Biotransformação no fígado, gerando o metabólito ativo norfluoxetina.
- Meia-vida de eliminação: 1-3 dias após dose única e 4-6 dias após utilização por longo período.

Efeitos adversos [29, 31, 51]

- Disfunção sexual, incluindo ejaculação precoce, anorgasmia, diminuição da libido e impotência.
- Tremor, insônia/sonolência, ansiedade.
- Náuseas, vômito, xerostomia.
- Palpitações.
- *Rash*, prurido.
- Ganho de peso ou diminuição de peso.
- Complicações perinatais (parto prematuro, admissão em enfermarias especializadas, pobre adaptação neonatal incluindo dificuldade respiratória e cianose, baixo peso ao nascer e menor estatura) em recém-nascidos cujas mães receberam fluoxetina no terceiro trimestre da gravidez. Síndrome de abstinência em alguns recém-nascidos de mães tratadas próximo ao termo.

Interações medicamentosas [29-31, 51]

- Aumenta as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos.
- Piora sintomas psiquiátricos de buspirona.
- Claritromicina aumenta a toxicidade de fluoxetina por diminuir seu metabolismo.
- Uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase pode induzir "síndrome serotoninérgica".
- Uso concomitante com ritonavir leva a alteração em funções cardíacas ou neurológicas.
- Fármacos que se liguem fortemente a proteínas plasmáticas, especialmente anticoagulantes, digitálicos e digoxina competem com fluoxetina.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para ingerir com alimento, para reduzir a irritação estomacal.
- Alertar que podem ser necessárias quatro semanas ou mais para o início dos efeitos antidepressivos.
- Alertar para não fazer uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos [30, 51]

- Armazenar em recipiente hermético, à temperatura ambiente, preferencialmente entre 15 e 30 ºC.

ATENÇÃO: o tratamento se inicia com as doses eficazes recomendadas, podendo ser suspenso de uma só vez. Em pacientes com doença recidivante, a terapia por longos períodos (mínimo de 6 meses) deve ser considerada.

VALPROATO DE SÓDIO

(ver página 137)

6.3 ANTIPARKINSONIANOS

A doença de Parkinson idiopática é distúrbio neurológico progressivo, caracterizando-se por degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra e por inclusões neuronais conhecidas como corpúsculos de Lewy. As manifestações clínicas da doença resultam do desequilíbrio entre neurotransmissores, o qual é induzido pela degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Com isso, há redução de modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, exacerbação da modulação colinérgica, indutora das alterações motoras. O objetivo de tratamento é aumentar a estimulação dopaminérgica ou reduzir a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, restabelecendo o equilíbrio dos neurotransmissores. Para alcançar o primeiro aspecto, usam-se agonistas diretos dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, lisurida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina), precursor de dopamina (levodopa), inibidores da catabolização da dopamina (inibidores da monoamina oxidase B, como selegilina, e da catecol-O-metiltransferase, como entacapona e tolcapona) e amantadina que aumenta a liberação de dopamina dos terminais intactos e inibe a sua recaptação. Fármacos antimuscarínicos usados em doença de Parkinson (biperideno, triexifenidil, benztropina, orfenadrina e prociclidina) opõem-se ao excesso de efeitos colinérgicos centrais. O tratamento não evita a progressão da doença, mas melhora a qualidade de vida e diminui a morbidade associada. Os medicamentos têm efeitos adversos consideráveis que se confundem com manifestações de doenças comuns em idosos. A gravidade do quadro e o estágio da doença determinam a escolha dos antiparkinsonianos, bem como a decisão de usar monoterapia ou fármacos em associação[204].

Sintomas que se assemelham à doença de Parkinson aparecem em outros distúrbios neurológicos que não respondem aos antiparkinsonianos. Medicamentos, como os antipsicóticos, induzem alterações motoras similares às do Parkinson idiopático.

O tratamento é sintomático e não deve ser iniciado a não ser quando as manifestações prejudicam significativamente as atividades diárias[205]. Neuroproteção, evitando a progressão da doença, seria meta desejada, mas

ainda não evidenciada com nenhum antiparkinsoniano de uso corrente ou outros fármacos testados[204]. Para tratamento, a escolha do medicamento inicial mais adequado deve considerar estágio da doença, sintomas presentes, idade do paciente, outros medicamentos em uso e potenciais efeitos adversos do fármaco a ser selecionado.

Biperideno é anticolinérgico a ser utilizado como terapia inicial, especialmente quando tremor é a manifestação predominante. No entanto, possui vários efeitos adversos, especialmente manifestos nos pacientes mais idosos206. Por via intramuscular, oferece rápido alívio dos sintomas em praticamente todos os pacientes.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO E LACTATO DE BIPERIDENO

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD

- N04AA02/10 mg

Apresentações

- Comprimido 2 mg (cloridrato de biperideno).
- Solução injetável 5 mg/mL (lactato de biperideno) (não consta na Relação de medicamentos do Estado).

Indicação [28, 30, 47]

- Terapia inicial da doença de Parkinson, especialmente quando tremor é a manifestação predominante e não há prejuízo funcional.
- Controle da distonia aguda induzida por antipsicóticos (por via intramuscular).

Contra-indicação [28, 30, 47]

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Retenção urinária.
- Hipertrofia prostática.
- Miastenia grave.
- Obstrução gastrintestinal, megacólon.

Precaução [28-31, 47]

- Discinesia tardia – há piora com uso de anticolinérgicos.
- Idosos – ajustar dose, porque os vários efeitos adversos são especialmente manifestos nos pacientes mais idosos.
- Pode induzir problemas psiquiátricos, principalmente na esfera cognitiva.
- Fazer avaliação cognitiva, urológica e cardiovascular antes de iniciar tratamento.
- Interromper tratamento ante ocorrência de efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos.
- Cautela quando há problemas cardiovasculares, epilepsia e insuficiências renal e hepática.
- Evitar retirada abrupta, devido a risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração [28, 30, 31, 47]

Adultos

Ambas as indicações

- Iniciar com 1 mg, por via oral, duas vezes ao dia.
- Aumentar gradualmente a dose para 2 mg, por via oral, três vezes ao dia.
- Dose de manutenção: 2-8 mg/dia.
- Por via intramuscular: 2-5 mg, a intervalos de 30 minutos, não excedendo a 20

mg em 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31, 47]

- Bem absorvido pelo trato gastrintestinal, mas com biodisponibilidade oral de cerca de 30%, o que sugere extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção urinária, em forma ativa e como metabólitos.
- Pico sérico: 1-2 horas.
- Meia-vida de eliminação:18-24 horas.

Efeitos adversos [28, 30, 47]

- Constipação, náusea.
- Xerostomia.
- Visão borrada.
- Retenção urinária.
- Confusão mental, excitação, delírio, tontura, déficit de memória, alucinações, agitação, sonolência.
- Taquicardia, arritmias, hipotensão postural.

Interações medicamentosas [29-31]

- Cloreto de potássio: risco de lesões gastrintestinais.
- Pode haver aumento dos efeitos anticolinérgicos com o uso concomitante de antidepressivos e anti-histamínicos.

Orientações aos pacientes [28, 30, 47]

- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para evitar a realização de atividades que aumentam a temperatura corporal, como exercício físico intenso e exposição a calor extremo, pelo risco de desidratação.
- Orientar para ingerir com alimentos para minimizar irritação gástrica.
- Orientar para adotar dieta rica em fibras e boa hidratação para evitar constipação.
- Orientar para instituir boa higiene oral e intensificação do controle mecânico da placa dental em função da xerostomia.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

Aspectos farmacêuticos [31, 47]

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 ºC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.

LEVODOPA+BENSERAZIDA

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC/DDD

- N04BA02/600 mg

Apresentação

- Comprimido 100 mg+25 mg

Indicação[203]

- Tratamento de parkinson (exceto nos casos de parkinsonismo induzido por medicamentos)

Contra-indicação[203]

- Hipersensibilidade a benserazida, a levodopa e simpaticomiméticos.
- Uso de inibidores da MAO nos 14 dias precedentes.
- Gravidez ou uso em mulheres em idade fértil sem contracepção adequada.

- Pacientes com evidencias laboratoriais de doenças cardiovasculares, endócrina, renal, hepática, hematológica ou pulmonar desconpensada, distúrbios psiquiátricos, e glaucoma de ângulo estreito ou fechado

Precauções[203]

- Lactação: A excreção no leite materno é desconhecida; não recomendado.
- Se o paciente já estiver usando levodopa, suspendê-la pelo menos 12 horas antes de iniciar a associação. Começar com menos 15% da dose de levodopa anterior.
- Ter extremo cuidado em pacientes com distúrbios psicóticos ou que fazem uso de reserpina, fenotiazinas ou tricíclicos.
- Não é indicado no tratamento do tremor de intenção, Coréia de Huntington ou sintomas extrapiramidais induzidos por medicamentos.
- Pode aumentar os níveis do hormônio de crescimento.
- Ter cuidado em pacientes com doenças cardiovasculares.
- Ter cuidado em pacientes com melanoma ou lesões cutâneas suspeitas e não diagnosticadas, ulceras, distúrbios comiciais e diabetes.
- Categoria de risco gestacional: X

Esquema de administração[203]

Adultos

Nota: a dose é expressa como levodopa-benserazida

- Inicial: 100/25 mg, 1-2 vezes/dia; aumentar a cada 3-4 dias, até o efeito terapêutico ser obtido.
- Dose ideal: 400/100 mg/dia a 800/200 mg/dia divididos em 4-6 doses.
- Nota: 200/50 mg utilizados somente quando a terapia de manutenção é atingida e não ultrapassa 1000-1200 mg/dia de levodopa e 250-300 mg/dia de benserazida.
- Pacientes que utilizam levodopa: dar um intervalo de 12 horas ou mais da última dose de levodopa. Iniciar com 15 % da dose previa de levodopa.
- Nota: As doses devem ser introduzidas gradualmente e individualizadas e mantidas por 3-6 semanas antes de os benefícios serem avaliados. Diminuir a dose em pacientes com distonia.

Aspectos farmacocinéticos relevantes[203]

- Absorção: 66-74% no trato gastrointestinal.
- Distribuição: 57 L
- Tempo de meia vida de eliminação: 1,5 hora.
- Tempo para pico de concentração: 1,5 hora.
- Excreção: 53 a 64% na urina.

Efeitos adversos[203]

- Arritmias, dor torácica, hipotensão ortostática, hipertensão, edema, flebite, rubor, alterações eletrocardiográficas inespecíficas.
- Tremor nas mãos, distonia, espasmo, fraqueza
- Náuseas, vômitos, eructação e sialorréia
- Aumento da libido
- Ganho ou perda de peso, anorexia, dispepsia
- Tosse, rouquidão
- Cefaléia, demência, sedação, pesadelos, euforia, agitação, confusão mental, ataxia, desmaio, depressão.
- Alteração da cor do suor, aumento da bilirrubina

Interações medicamentosas[202, 203]

- Antihipertensivos: podem potencializar a hipotensão arterial.
- Inibidores da MAO: uso concomitante com levodopa pode acarretar em reações hipertensivas.
- Epinefrina, norepinefrina, isoproterenol e anfetamina: terão seus efeitos poten-

cializados com a levodopa.
- Metoclopramida pode agravar a doença de Parkinson através da inibição dos receptores da dopamina SNC.L
- Antipsicóticos, piridoxina e reserpina: pode ocorrer inibição os efeitos antiparkinsonianos da levodopa.
- Triexifenidila: pode diminuir a taxa de absorção da benserazida e levodopa.
- Sais de ferro: podem diminuir a absorção da levodopa.
- Alimentos: dietas hiperproteicas podem diminuir os efeitos da levodopa.

Orientação ao paciente[202]
- Tomar com ou imediatamente após a refeição

Aspectos farmacêuticos[202]
- Armazenar entre 15 e 25 °C, em recipiente fechado e protegido da luz solar. As cápsulas devem ser deglutidas, não esmagar, mastigar, abrir ou dissolvê-las em líquido.

6.4 ANTIPSICÓTICOS

Psicoses englobam esquizofrenia e síndromes relacionadas. As situações agudas correspondem às crises psicóticas, tendo múltiplas causas. A doença crônica caracteriza-se pela recorrência de surtos (em 75% dos indivíduos acometidos), intervalados por variados períodos de tempo. O tratamento convencional é feito com antipsicóticos, tais como clorpromazina (mais adequada em fase aguda por seus efeitos sedativos) e haloperidol (no tratamento de manutenção). Cerca de um terço dos pacientes com esquizofrenia é resistente ao tratamento convencional, especialmente aqueles que apresentam sintomas negativos (embotamento afetivo, dificuldade de julgamento, depressão e falta de motivação) [207, 208]. Como os antipsicóticos convencionais induzem importantes efeitos adversos, novos fármacos – antipsicóticos atípicos – foram introduzidos, tais como amisulpirida, clozapina, olanzapina, risperidona, loxapina, molindona, pimozida, quetiapina, sulpirida, ziprasidona e zotepina que parecem ser mais eficazes em reduzir sintomas comparativamente aos antipsicóticos tradicionais, mas causam também efeitos adversos significativos[207]. Com todos os antipsicóticos é necessário balancear benefícios e riscos do tratamento continuado. Este objetiva aliviar sintomas e melhorar qualidade de vida, com o mínimo de efeitos adversos.

Metanálise de 52 ensaios clínicos randomizados, com um total de 12.649 pacientes esquizofrênicos, comparou antipsicóticos convencionais a antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, amisulpirida, quetiapina e sertindol), demonstrando eficácia e segurança similares entre eles. Assim, o tratamento da esquizofrenia aguda deve ser feito preferencialmente com emprego de antipsicóticos tradicionais, reservando os atípicos para situações especiais, em que haja sintomas negativos ou refratariedade ou intolerância ao tratamento convencional[208, 209].

No tratamento de manutenção, antipsicóticos atípicos foram menos testados, pois a maioria dos estudos avalia seus efeitos durante poucas semanas[209]. Quando ocorre refratariedade a tratamento, clozapina costuma ser indicada, mostrando resultados superiores aos antipsicóticos convencionais em até 2 anos de seguimento[207]. Uma vantagem adicional é a ausência de efeitos extrapiramidais. Já olanzapina não demonstrou vantagem em casos de refratariedade, quando comparada a clorpromazina[207]. No tratamento crônico, a falta de adesão compromete os resultados terapêuticos. Esse aspecto pode

ser melhorado com intervenções comportamentais e psico-educacionais[207]. A continuação dos antipsicóticos por pelo menos seis meses após um surto agudo reduz o risco de recaídas em comparação a não-tratamento[207]. Na seleção da terapia devem-se considerar os efeitos adversos dos antipsicóticos e seu custo, que é maior com os antipsicóticos atípicos[210].

Clorpromazina, dentre as fenotiazinas, é o representante mais estudado, mas a eficácia dos congêneres é similar, sem evidência de superioridade clínica relevante com nenhum deles[208]. Em revisão sistemática Cochrane[211] de 50 estudos controlados por placebo, melhorou os sintomas avaliados por escala de impressão global em seis meses, mas apresentou inúmeros efeitos adversos, particularmente sedação, hipotensão e considerável ganho de peso. Clorpromazina tem indicação em surtos psicóticos e de agitação psicomotora devido a seus efeitos sedativos. Para sedação em pacientes clínicos (em ventilação mecânica, em surtos psicóticos associados a doença grave), clorpromazina atua mais rápida e eficazmente que haloperidol208. Revisão Cochrane[212] de dez estudos demonstrou que pacientes estáveis que receberam clorpormazina agudamente devem continuar o tratamento, pois a incidência de recidivas é menor do que naqueles que suspenderam o tratamento. Tendo moderados efeitos adversos, clorpromazina permanece como um dos mais prescritos medicamentos em esquizofrenia.

Haloperidol, uma butirofenona, tem sido intensamente investigado, demonstrando eficácia na redução das recaídas. Embora possa ser usado em surtos agudos[213], é preferencialmente empregado em tratamento de manutenção quando se mostra eficaz, embora apresentando efeitos extrapiramidais. Revisão sistemática[214] de 21 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstrou melhora global dos pacientes em 6 e 24 semanas, mas também aumentou a incidência de distonia aguda, acatisia e parkinsonismo. Em função desses efeitos adversos, os autores da revisão recomendam que sejam empregados outros antipsicóticos, e que haloperidol não seja mais o protótipo para controle de ensaios clínicos com novos antipsicóticos. Sua forma de decanoato permite administração a intervalos maiores e, sendo injetável, suprime a necessidade de cooperação de pacientes que não se mostram acessíveis a tratamento. Revisão sistemática[216] de um pequeno ensaio clínico randomizado não identificou diferença de eficácia entre decanoato de haloperidol e haloperidol oral ao fim de quatro meses. Haloperidol associou-se a distonia aguda, acatisia e parkinsonismo.

CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD

- N05AA01/300 mg (O), 100 mg (P), 300 mg (R)

Apresentações

- Comprimidos de 25 mg e 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Solução injetável 5 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Manifestações agudas de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.
- Controle de agitação psicomotora em transtorno afetivo bipolar, para estabilizar o paciente até que se observem os benefícios do lítio, e em síndromes demenciais, intoxicações exógenas ou síndromes cerebrais orgânicas.
- Para sedação em pacientes clínicos em ventilação mecânica, quando em surtos psicóticos associados a doença grave.

Contra-indicações [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Pacientes psicóticos com sintomas negativos.
- Feocromocitoma.
- Depressão medular.
- Depressão do sistema nervoso central.
- Hipersensibilidade a clorpromazina e outras fenotiazinas.

Precaução [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Redução progressiva de doses após o controle da crise psicótica.
- Exames de lâmpada de fenda e oftalmoscópico para detectar alterações oculares.
- Utilizar as menores doses pelo menor tempo possível em idosos.
- Suspensão gradual em tratamentos prolongados.
- Cautela em pacientes com epilepsia pela redução do limiar convulsivante.
- Cuidado com idosos ou pacientes debilitados pelo risco de hipotensão postural.
- Cautela em pacientes com insuficiência hepática.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

Adultos

Todas as indicações

- Na crise, 25 a 50 mg, por via intramuscular (preferível), repetida a cada 15 minutos até obter sedação. Após: 25 mg, por via oral, duas ou três vezes ao dia. Podem ser utilizados 75 mg, por via oral, em dose única à noite.
- Na manutenção, 75 a 300 mg/dia; dose máxima: 1.000 mg/dia.

Idosos

Todas as indicações

- Em crise ou em manutenção, a dose deve ser a metade ou um terço da dose de adulto.

Crianças

Todas as indicações

- Na crise, 0,5 mg/kg, por via intramuscular, a cada 15 minutos até obter sedação. Dose máxima: 75 mg/dia.
- Na manutenção, em crianças de 1 a 6 anos: 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 a 8 horas, ajustando de acordo com a resposta. Dose máxima: 40 mg/dia.
- Na manutenção, em crianças de 6 a 12 anos: 10 mg, por via oral, três vezes ao dia, ajustando de acordo com a resposta.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Boa absorção por via oral. Biodisponibilidade de 32%. Formulações líquidas aumentam a biodisponibilidade oral.
- Metabolismo hepático com metabólitos ativos. Crianças tendem a metabolizar este fármaco mais rapidamente que os adultos.
- Excreção renal (menos de 1% na forma ativa).
- Atravessa barreira hematoencefálica, placenta e aparece no leite materno.
- Pico plasmático: 2 a 4 horas (oral),1 a 4 horas (intramuscular).
- Meia-vida plasmática: 30 horas.

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31, 35]

- Sedação, convulsões em epilépticos, perturbação da regulação da temperatura

corporal, delírio, síndrome neuroléptica maligna, estado catatônico.
- Retenção urinária.
- Visão borrada, midríase, aumento da pressão intra-ocular, pigmentação em seqüência de lente anterior, córnea posterior, córnea anterior, conjuntiva e retina, deficiências funcionais que vão desde a dificuldade de adaptação ao escuro até a cegueira.
- Arritmias cardíacas, hipotensão ortostática.
- Lúpus eritematoso.
- Agranulocitose.
- Icterícia (no início do tratamento), constipação, íleo adinâmico, boca seca.
- Fotossensibilidade, *rash* cutâneo.
- Amenorréia, galactorréia, ginecomastia, hiperprolactemia, hiperglicemia.
- Dor no local da administração intramuscular.

Interações medicamentosas [29-31]
- Metrizamida (aumento do risco de ataques epilépticos).
- Lítio ou antagonistas da dopamina D2 (fraqueza, discinesia, aumento da possibilidade de sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais).
- Gatifloxacino ou gemifloxacino (aumentam o risco de cardiotoxicidade – parada cardíaca, QT prolongado, torsades de pointes).
- Procarbazina (aumentam a depressão no SNC e de depressão respiratória).
- Relatos de interações moderadas com:

– Diminuição dos níveis séricos: biperideno, triexifenidil.
– Diminuição da eficácia antipsicótica: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina.
– Aumento do risco de hipotensão: anti-hipertensivos.
– Aumento da depressão do SNC: opióides, ansiolíticos, álcool, hipno-sedativos, anestésicos gerais.
– Aumento dos efeitos anticolinérgicos: atropina, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos.

Orientações aos pacientes[8, 28, 31, 35, 47, 51]
- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos.
- Orientar para notificar o aparecimento de movimentos involuntários.
- Alertar para a importância de não suspender o tratamento abruptamente.
- Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas.
- Informar mulheres em idade fértil sobre os riscos e aconselhar a comunicar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos [29, 31, 47, 51]
- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 oC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz. A solução injetável pode ser diluída em cloreto de sódio 0,9%.
- A manipulação requer uso de máscaras e luvas de borracha, pois pode causar dermatite de contato grave em pessoas sensíveis.

HALOPERIDOL E DECANOATO DE HALOPERIDOL

Rachel Magarinos-Torres

ATC/DDD
- N05AD01/8 mg (O,P), 3,3 mg (P)

Apresentações

Haloperidol
- Comprimidos de 5 mg.

- Comprimidos de 1 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Solução oral 2 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

Decanoato de haloperidol

- Solução injetável com 50 mg/mL (forma injetável de depósito).

Indicações [8, 28-31, 35, 47, 51]

- Tratamento de manifestações agudas de esquizofrenia e transtornos psicóticos.
- Controle de agitação psicomotora aguda em síndromes demenciais em idosos, intoxicações exógenas e síndromes cerebrais orgânicas.
- Tratamento de manutenção de esquizofrenia e transtornos psicóticos.
- Tratamento de manutenção de pacientes psicóticos sem adesão a tratamento oral (decanoato de haloperidol).

Contra-indicações [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- Coma ou depressão do sistema nervoso central.
- Supressão medular.
- Porfiria.
- Feocromocitoma.
- Lesão nos gânglios de base.
- Hipersensibilidade a haloperidol.

Precauções [8, 28, 29, 31, 35, 47, 51]

- A suspensão de tratamentos longos deve ser lenta e gradual, pelo risco de recaídas.
- As doses devem ser reduzidas em idosos.
- Tratamento agudo de crianças não é recomendado.
- Evitar retirada abrupta.
- Discinesia tardia acentua-se com a suspensão do antipsicótico e o uso de antiparkinsonianos.
- Cautela em pacientes com epilepsia, doença de Parkinson, problemas cerebrovasculares e cardiovasculares, doença respiratória, glaucoma de ângulo estreito, insuficiências hepática (ver anexo 8) e renal, hipertiroidismo, distúrbios metabólicos (hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia).
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [8, 28, 31, 35, 47, 51]

Adultos

Tratamento agudo

- Em bolus, via intravenosa, 15 a 24 mg; repetir dose a cada 30 minutos e, após sedação, administrar 50% da dose máxima a cada 6 horas.
- Infusão contínua: até 600 mg/dia, 1 a 40 mg/hora.

Tratamento de manutenção

- Haloperidol: 0,5 a 5 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.
- Dose de manutenção 30 mg/dia.
- Dose máxima: 100 mg/dia.

Idosos

Tratamento agudo

- Iniciar com metade da dose para adultos jovens.

Tratamento de manutenção

- Iniciar com metade da dose para adultos jovens.

Crianças

Tratamento de manutenção

- De 0,25 a 0,5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 ou 3 tomadas.

• Dose máxima: 10 mg/dia. Observações
• A forma de depósito (decanoato de haloperidol) não pode ser administrada por via intravenosa.
• O decanoato, em forma de depósito, corresponde a 10 a 15 vezes a dose oral administrada, por via intramuscular profunda, a intervalos de 3 ou 4 semanas. A rotação de sítios de injeção é fundamental.
• A forma líquida oral pode ser ingerida junto com água ou sucos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 28-31, 35, 47, 51]

• Boa absorção gastrintestinal.
• Pico de concentração plasmática:
– Haloperidol 3 a 6 horas (oral) e 10 a 20 minutos (intramuscular).
– Decanoato de haloperidol: 3 a 9 dias.
• Meia-vida de eliminação:
– Haloperidol: 12 a 38 horas (oral), 17 a 25 horas.
– Decanoato de haloperidol: aproximadamente 3 semanas.
– Duração do efeito de decanoato: 3 a 4 semanas.
– Não é necessário aumento de dose em função de diálise.

Efeitos adversos [8, 28-31, 35]

• Sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, distonia aguda, acatisia e discinesia tardia), sedação, hipotensão, efeitos anticolinérgicos, interferência na liberação do hormônio de crescimento, aumento da prolactina, secreção inapropriada do hormônio antidiurético (HAD), síndrome neuroléptica maligna.
• Agranulocitose.

Interações medicamentosas [29-31]

• Com prometazina e benzodiazepínicos, inexistem estudos que comprovem sinergia com essas associações.
• Com alprazolam, diminui a necessidade de haloperidol, reduzindo também seus efeitos adversos.
• Com lítio, administrar durante o período de latência do lítio para pacientes em crise maníaca.
• Com antiparkinsonianos anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil) – efeito corretivo de parkinsonismo e distonia aguda.
• Diminuição dos efeitos de haloperidol: carbamazepina, rifampicina e rifapentina.
• Aumento de efeitos de haloperidol: fluvoxamina, fluoxetina, bupropiona.

orientações aos pacientes [28, 47, 51]

• Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos.
• Alertar para notificar o aparecimento de movimentos involuntários.
• Orientar para não suspender tratamento abruptamente.
• Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
• Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e aconselhar a comunicar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos [30, 31, 47, 51]

• Conservar a temperaturas entre 15 e 30 oC, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.
• Evitar o congelamento das formas líquidas. Não refrigerar a forma injetável de deposição.
• Incompatibilidades: solução oral de haloperidol com xarope de citrato de lítio; lactato de haloperidol diluído em cloreto de sódio 0,9% precipita quando a concentração final de haloperidol for igual ou superior a 1 mg/mL; solução injetável de haloperidol (5 mg/mL) com heparina sódica e nitroprusseto de sódio.

6.5 ANSIOLÍTICOS E HIPNO-SEDATIVOS

Insônia é a crença, por parte do paciente, de que não está dormindo suficientemente. Não é, pois, uma doença para a qual um hipnótico represente a cura, mas sim um sintoma decorrente de várias causas[217]. A insônia pode ser primária (sem causa definida) ou secundária a problemas orgânicos ou psicológicos. Classifica- se em temporária (por exemplo, em resposta à alteração do ritmo diurno após viagens aéreas intercontinentais) ou crônica[218]. A insônia transitória constitui-se na única indicação bem comprovada de hipnóticos. A insônia crônica, sem uma síndrome psiquiátrica definida associada, deve ser manejada com medidas não- medicamentosas. Em insônia secundária a alguma condição física, ou ao uso de determinadas substâncias ou a algum transtorno psiquiátrico, o tratamento deve objetivar a correção da causa primária do distúrbio do sono. Durante longo tempo utilizaram-se barbitúricos, hidrato de cloral e meprobamato como hipnóticos. Estes foram posteriormente substituídos por benzodiazepínicos porque apresentam maior índice terapêutico e menor potencial para induzir tolerância e dependência física. Metanálise, envolvendo 45 ensaios clínicos randomizados, confirmou a eficácia de benzodiazepínicos em diminuir a latência do sono e prolongar sua duração. A melhora global, no entanto, não foi muito maior do que a observada no grupo placebo. Eventos adversos foram mais comuns com os sedativos versus placebo[219]. Logo, os benefícios desses fármacos não parecem justificar o aumento de risco. Hipnóticos devem ser usados com cuidado em idosos (risco de aumento de ataxia, confusão mental e quedas com fraturas) e não se justificam em crianças, exceto como uso ocasional em terror noturno e sonambulismo. Embora alguns benzodiazepínicos – estazolam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam e triazolam – se apresentem no mercado como agentes hipnóticos específicos, todos os representantes são similares com relação ao efeito sedativo. As principais diferenças entre eles, algumas vezes traduzindo-se em vantagens terapêuticas, são farmacocinéticas. Zopiclona, zolpidem e zaleplona foram hipnóticos introduzidos como alternativas por não apresentarem os efeitos adversos associados às benzodiazepinas, tais como tolerância, dependência física, sintomas de abstinência e diminuição de desempenho psicomotor[220]. Revisão sistemática[221] de 24 ensaios clínicos randomizados (n = 3909) avaliou eficácia clínica e custo-efetividade de zaleplona, zolpidem e zopiclona versus benzodiazepinas (diazepam, loprazolam, lorazepam, nitrazepam lormetazepam, temazepam) no manejo agudo de insônia. Observaram-se mais similaridades do que diferenças entre todos os agentes de mesma ou diversa classe farmacológica. Quanto à avaliação econômica, ela é limitada nessa área. Contemporaneamente, a única variável diferencial é o custo individual dos fármacos.

A ansiedade não é primariamente doença ou sintoma de doença, mas sim uma emoção básica, essencial ao desempenho adequado do homem. Algumas vezes, no entanto, atinge graus patológicos, prejudicando esse mesmo desempenho e provocando sofrimento de tal intensidade que exige intervenção terapêutica[216]. Atualmente a ansiedade patológica diferencia-se em várias entidades que respondem de forma diversa aos ansiolíticos. Correto diagnóstico da alteração, conhecimento de seu curso natural e identificação de sua sensibilidade a um fármaco específico são essenciais à terapia. Para manejo de ansiedade existem medidas não-farmacológicas (psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental) e medicamentos. Os prin-

cipais fármacos utilizados contemporaneamente no tratamento da ansiedade incluem benzodiazepínicos, buspirona, antidepressivos, inibidores da monoamino oxidase (MAO) e bloqueadores beta-adrenérgicos.

Todos os derivados benzodiazepínicos possuem propriedades farmacológicas semelhantes. Não existem dados que mostrem superioridade de nenhum deles como ansiolítico. Até recentemente constituíam a primeira escolha para tratamento de ansiedade generalizada e ansiedade atípica[222]. Atualmente, em muitos dos distúrbios de ansiedade, dá-se preferência aos antidepressivos, quer clomipramina, quer inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Em estresse pós-traumático, recomendam-se terapia cognitivo-comportamental e ISRS (como fluoxetina e paroxetina). Em manejo de ansiedade generalizada, benzodiazepínicos vêm sendo progressivamente substituídos por antidepressivos, explorando-se ainda os efeitos dos primeiros sobre sintomas somáticos, em particular no início do tratamento [222, 223]. Considerando os riscos do uso prolongado, ainda que pequenos, benzodiazepínicos deixaram de ser primeira escolha no tratamento de longo prazo do transtorno de ansiedade generalizada[222]. Benzodiazepínicos estão indicados em reações agudas de estresse, embora não existam estudos satisfatórios a respeito, provavelmente devido à alta incidência de resolução espontânea desses casos. No distúrbio obsessivo-compulsivo, clomipramina e ISRS mostraram-se equivalentes em eficácia. Todos os ISRS são similares em eficácia e segurança em todas as idades, devendo ser empregadas doses superiores às usadas em depressão[224]. Os ISRS substituíram os benzodiazepínicos porque têm mais favorável perfil de efeitos adversos e menor toxicidade em casos de superdosagem[225]. Benzodiazepínicos também foram discutidos como fármacos coadjuvantes da anestesia geral, indicados em estado de mal epiléptico, como relaxantes musculares centrais e no controle da abstinência ao álcool.

Diazepam é o protótipo dos benzodiazepínicos, apresentando eficácia como ansiolítico e hipno-sedativo similar à dos demais representantes do grupo. É administrado por tempo curto para evitar dependência física e síndrome de abstinência. Por sua longa ação, acarreta sedação diurna quando usado como hipnótico[226]. Em idosos, deve ser administrado em baixas doses, com monitoramento de efeitos adversos.

Clonazepam é benzodiazepínico já discutido no item 12.1, página 539. Em epilepsia mioclônica[227] e em mioclonia ortostática[228] em idosos mostrou algum efeito, embora as evidências sejam fracas. Devido à inadequada evidência para fundamentar sua eficácia em mioclonias, foi retirado da Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde em 2005. Valproato de sódio é considerado primeira escolha nessa circunstância. Clonazepam seria segunda escolha em casos refratários[158].

Clomipramina é antidepressivo tricíclico, considerado segunda escolha no tratamento do transtorno do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo e ansiedade generalizada devido à maior incidência de efeitos adversos em comparação com novos antidepressivos[223].

DIAZEPAM

(ver página 129)

CLONAZEPAM

(ver página 127)

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA

(ver página 147)

7.

Medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular e renal

Lenita Wannmacher

7.1 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Insuficiência cardíaca é a incapacidade de o coração manter fluxo sangüíneo suficiente para atender demandas metabólicas sem aumento anormal de pressões de enchimento ventricular. Pode decorrer de anormalidades de esvaziamento (função sistólica ou inotrópica) ou de enchimento ventricular (função diastólica). Independentemente da etiologia, a insuficiência funcional provoca aumento de pressões de enchimento do ventrículo acometido e de pressões venosas a montante. A intensidade da insuficiência cardíaca é clinicamente classificada pelo grau de limitação funcional, o que confere razoável predição prognóstica. Muitos ensaios clínicos utilizam a classificação funcional como critério de seleção de pacientes e avaliação de eficácia.

O tratamento da insuficiência cardíaca objetiva diminuição de sintomas, melhora de qualidade de vida e aumento de sobrevida. Definidos benefícios provêm de múltiplas medidas não-medicamentosas (exceto exercício que mostra benefício provável) e diferentes fármacos (inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, betabloqueadores adrenérgicos e digoxina)[229]. Alguns são usados em associação, quer para aumentar a eficácia, quer para exercer efeito corretivo sobre reações adversas comuns. Tratamento combinado de bloqueadores de receptores de angiotensina II e inibidores da enzima de conversão de angiotensina leva a maior redução de mortalidade cardiovascular e de admissões hospitalares por insuficiência cardíaca do que o uso isolado de inibidores da ECA[229]. Medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca para melhora de sintomas, sem afetar mortalidade, compreendem digitálicos e diuréticos. Vasodilatadores (particularmente inibidores da enzima de conversão da angiotensina II) e betabloqueadores adrenérgicos mostraram ser capazes de aumentar sobrevida em diversos ensaios clínicos. Espironolactona, administrada em pacientes graves já em uso de outros tratamentos, reduz mortalidade, mas aumenta o risco de hipercalemia[229]. A redução de mortalidade induzida por qualquer tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção diastólica é desconhecida[229].

Edema agudo de pulmão é situação emergencial que ocorre quando a transudação de líquido de capilares pulmonares excede a drenagem linfática. A associação de vários fármacos e outras medidas é altamente eficaz em reverter o quadro em pacientes atendidos em tempo. O manejo clínico básico visa a corrigir ou eliminar fator desencadeante e reduzir pré-carga. Pacientes são mantidos em posição sentada, com as pernas para fora da cama, para reduzir retorno venoso. Recebem oxigenioterapia e opióide intravenoso (2 a 5 mg de morfina). Estando a pressão arterial sistêmica mantida, nitratos por via sublingual rapidamente reduzem pré-carga. O mesmo faz furosemida intravenosa por reduzir o volume circulante[230].

Digoxina aumenta a força contrátil miocárdica, pelo que é usada em insuficiência cardíaca. Resultados de ensaios clínicos mostraram aumento de mortalidade com outros agentes inotrópicos positivos em comparação a placebo em 6-11 meses, pelo que o grupo fica representado somente por digitálicos[229]. Efeito de digitálicos sobre mortalidade foi avaliado em ensaio clínico[231] que randomizou 6800 pacientes com insuficiência cardíaca, fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 45% ou menos e ritmo sinusal para receberem digoxina ou placebo. Não houve qualquer efeito sobre mortalidade global ou cardiovascular. Ocorreu tendência a diminuir risco de morte atribuída a agravamento de insuficiência cardíaca. Houve 6% me-

nos internações no grupo randomizado para digoxina e menos pacientes foram hospitalizados por piora de insuficiência cardíaca. Análise posterior desse estudo demonstrou que pacientes com nível sérico de digoxina entre 0,5 μg/ mL e 0,8 μg/mL tiveram redução significativa de 6,3% na mortalidade comparativamente a placebo[232]. Pacientes com níveis acima de 1,2 μg/mL apresentaram aumento significativo de 11,8% sobre a mortalidade. Digoxina com níveis séricos intermediários não se associou a mortalidade. Em outra revisão sistemática[233] de 13 estudos controlados por placebo e realizados em insuficientes cardíacos com ritmo sinusal, digoxina reduziu sintomas e hospitalizações, sem afetar mortalida- de. Assim, digoxina é fármaco inotrópico que melhora sintomas de pacientes em insuficiência cardíaca sem interferir com mortalidade.

Espironolactona é diurético antagonista de aldosterona e retentor de potássio, empregado pelo efeito corretivo da hipopotassemia induzida por tiazídicos. Efeitos benéficos sobre a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca foram identificados em ensaio clínico[234], multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo que testou espironolactona (25 mg/ dia) em 1663 pacientes com classe funcional III ou IV, em uso de IECA, diurético de alça e, em muitos casos, digoxina. Após seguimento médio de 24 meses, o estudo foi interrompido devido aos resultados favoráveis sobre a mortalidade por todas as causas no grupo que utilizou o diurético em comparação ao placebo (35% versus 46%; RR = 0,70; IC95%: 0,60-0,82). Aumento do número de internações e morte secundária a hipercalemia foram descritos com o uso da espironolactona nos pacientes com insuficiência cardíaca, sugerindo uma necessidade de maior monitorização e cuidado com este efeito adverso[235].

Furosemida é diurético que atua em alça de Henle, com efeito diurético intenso, rápido (30-60 minutos) e relativamente curto (4-6 horas). Em insuficiência cardíaca, tem uso restrito para tratamento de edema agudo de pulmão, reduzindo o volume circulante e diminuindo a pré-carga. Mantém eficácia mesmo com filtração glomerular até 5 mL/minuto, podendo ser também usado em insuficiência renal crônica.

Hidroclorotiazida é diurético tiazídico de potência intermediária, sendo indicado em pacientes com insuficiência cardíaca leve e para tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Não há efeito quando a filtração glomerular é inferior a 30 mL/minuto. Produz diurese em 1 a 2 horas após a administração oral, com duração de efeito de 12 a 24 horas, o que propicia uma administração diária, pela manhã. Utilizado há vários anos e considerado fundamental na terapia atual da insuficiência cardíaca, não demonstrou efeitos sobre mortalidade. Aumentando a excreção de sódio e água, contrabalança a retenção hidro-salina secundária à diminuição da perfusão renal. Diminui pré-carga e, portanto, reduz pressões de enchimento ventricular. Hidroclorotiazida também corrige edema de origem renal e hepático. É usado no tratamento de hipercalciúria em pacientes com litíase urinária e no tratamento do diabetes insípido. Na hipertensão arterial sistêmica tem definido benefício quanto à morbimortalidade.[236, 237]

Enalapril é inibidor da enzima de conversão de angiotensina II (IECA), não diferindo em eficácia dos outros representantes do grupo, como demonstrado em revisão sistemática238. Os IECA diminuem mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, devendo ser precocemente administrados, com o objetivo de alterar progressão de doença e prevenir eventos

isquêmicos. Enalapril foi testado versus placebo no estudo CONSENSUS[239], em que a mortalidade foi de 26% e 44%, respectivamente com o fármaco e o placebo, após seis meses. Logo, enalapril propiciou sobrevida de 18 pacientes a cada 100 tratados, correspondendo a NNT de somente 5 pacientes para evitar uma morte. Em ensaio clínico[240] realizado em pacientes com classes funcionais II e III, houve redução de 16% na mortalidade total e de 22% na mortalidade por progressão de insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência cardíaca subclínica (assintomáticos com fração de ejeção inferior a 35%), houve tendência à redução na mortalidade total e queda significativa de 29% na mortalidade por insuficiência cardíaca, além de diminuição em 20% de hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo tratado com enalapril[241]. Dentre os IECA, enalapril foi escolhido pela comodidade posológica, pois apresenta maior meia-vida do que captopril, permitindo maior espaçamento entre doses.

DIGOXINA

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD

- C01AA05/0,25 mg

Apresentações

- Comprimido 0,25 mg.
- Elixir 0,05 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28-30]

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Taquicardias supraventriculares (particularmente fibrilação atrial).

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (com exceção de fibrilação atrial e falência cardíaca concomitante).
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Taquicardia ou fibrilação ventricular.
- Bloqueio completo intermitente.
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau.
- Hipersensibilidade à digoxina.

Precauções 8, 28-31

- Em insuficiência renal grave e em idosos com déficit de função renal, há necessidade de ajuste de esquema (ver anexo 9).
- Deve-se evitar uma possível perda de potássio, pelo risco de intoxicação digitálica. O potássio pode ser suplementado ou preservado pela administração de diuréticos poupadores do íon.
- Determinação de níveis plasmáticos é especialmente útil em pacientes com déficit de função renal, e diminuiu a incidência de intoxicação digitálica de 25% para 2%.
- Para o monitoramento sérico do fármaco, a coleta do material deve ser realizada pelo menos 6 horas após a administração da dose.
- Cautela em pacientes com infarto recente, cardioversão elétrica (baixa voltagem), hipóxia, pericardite constritiva crônica, disfunção tireoidiana, hipocalemia e hipomagnesemia.
- Evitar administração intravenosa rápida (náusea e risco de arritmias).

- Neonatos prematuros são especialmente sensíveis ao fármaco, e reduz-se e individualiza-se a dose de acordo com o grau de maturidade, já que a depuração renal aumenta com o desenvolvimento.
- Crianças com mais de 1 mês de idade normalmente necessitam de doses proporcionalmente maiores com base no peso corporal e área de superfície corporal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [8, 28-30]

Adultos

Insuficiência cardíaca

- Digitalização rápida: raramente usada. Início: 0,8 a 1,6 mg, por via oral, nas primeiras 24 horas.
- Manutenção: 0,25 a 0,50 mg, por via oral, uma vez ao dia; dose de 0,50 mg deve ser fracionada a cada 12 horas para evitar náusea.

Taquicardias supraventriculares

- 0,125 a 0,25 mg, por via oral, diariamente. A dose de manutenção é determinada pela freqüência cardíaca em repouso que não deve cair abaixo de 60 bpm.

Crianças

Insuficiência cardíaca

Digitalização rápida:

- Prematuros: 0,020 a 0,030 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Neonatos: 0,025 a 0,035 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 1 a 24 meses de idade: 0,035 a 0,060 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 2 a 5 anos de idade: 0,030 a 0,040 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 5 a 10 anos de idade: 0,020 a 0,035 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Acima de 10 anos de idade: 0,010 a 0,015 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- A dose inicial a ser administrada deve conter metade do total calculado para cada paciente.

Digitalização de manutenção:

- 20% a 30% da dose de digitalização para prematuros e 25% a 35% da dose de digitalização para os demais pacientes pediátricos, via oral (elixir).
- 2 a 5 anos de idade: 0,010 a 0,015 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 5 a 10 anos de idade: 0,007 a 0,010 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Acima de 10 anos de idade: 0,003 a 0,005 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- A biodisponibilidade oral é de 60% a 80% para comprimidos e de 70% a 85% para elixir.
- A administração do fármaco com alimento reduz a taxa de absorção do mesmo, porém não altera o total absorvido. Entretanto a ingestão concomitante de alimentos ricos em fibra pode reduzir a extensão da absorção, sendo recomendada sua administração 1 hora antes da alimentação ou após um período de 2 horas da mesma.
- A via preferencial é a oral. Via intravenosa só se justifica em situações emergenciais e em pacientes com via oral indisponível.
- A resposta inicial após a administração do comprimido ou elixir do fármaco ocorrem entre 30 minutos a 1 hora e a resposta máxima entre 2 a 6 horas.
- Níveis plasmáticos terapêuticos variam entre 0,5 a 2 nanogramas/mL. É importante manter os níveis séricos abaixo de 1,2 nanogramas/mL, porque valores

mais altos associam-se a aumento absoluto de mortalidade. Concentrações entre 0,5 e 0,8 nanogramas/mL associam-se a menor taxa de mortalidade.
- Meia-vida de eliminação: 36 horas (DCE normal); para pacientes com alteração da função renal, a meia-vida pode variar entre 3,5 a 5 dias.
- Na ausência de dose de ataque, ocorre equilíbrio entre o administrado e o excretado (platô) em torno do sexto dia (quarta meia-vida).
- Excreção: predominantemente renal, em forma ativa.
- O fármaco é removido por hemodiálise, diálise peritonial, hemoperfusão e hemofiltração, porém somente em pequena quantidade, já que o mesmo encontra-se em maior concentração nos tecidos e não na corrente sangüínea.

Efeitos adversos [8, 28-31]
- Arritmias.
- Anorexia, desconforto abdominal, diarréia, náusea, vômito ou perda de apetite.
- Cefaléia, fadiga e neuralgia, distúrbios psiquiátricos e cromatopsia.

Interações medicamentosas [8, 28, 30, 242]
- Pode haver diminuição do efeito da digoxina por: fenitoína, rifampicina, acarbose, sulfassalazina, antiácidos e neomicina.
- Pode haver aumento do efeito da digoxina (risco de intoxicação) por: diuréticos poupadores de potássio, amiodarona, atorvastatina, azitromicina, captopril, cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, gentamicina, itraconazol, macrolídeos, nifedipino, prazosina, quinina, ritonavir, espironolactona, trimetoprima, verapamil, anfotericina B, dexametasona.
- Atenolol: aumento do risco de bloqueio atrioventricular e bradicardia, por adição dos efeitos cardíacos e possível aumento da biodisponibilidade da digoxina.

Orientações aos pacientes [30]
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Salientar a importância de informar sobre utilização de outros medicamentos durante a terapia com a digoxina.

Aspectos farmacêuticos [29-31]
- O armazenamento deve ser feito sob proteção de luz, de ar e congelamento.
- O fármaco deve ser mantido sob temperatura entre 15 a 25 ºC.
- Estável sob temperatura ambiente por 3 meses.

ATENÇÃO: digoxina apresenta um número elevado de interações medicamentosas, existindo 179 interações já reportadas. por essa razão, é necessária uma pesquisa específica quanto a este aspecto ao avaliar a terapia com este fármaco. Idosos em função de decréscimo da função renal, aumento do tempo de meia-vida do fármaco e redução da massa muscular, pode ocorrer intoxicação digitálica.

ESPIRONOLACTONA
Priscila Gebrim Louly

ATC/DDD
- C03DA01/75 mg

Apresentação
- Comprimidos de 25 mg.

- Comprimidos de 100 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado)

Indicações [8, 28, 30]

- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Edema e ascite em condições de hiperaldosteronismo secundário.
- Diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário.
- Efeito corretivo de hipocalemia induzida por diuréticos espoliadores de potássio.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Hipersensibilidade a espironolactona.
- Hipercalemia.
- Hiponatremia.
- Anúria e insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/minutos).
- Doença de Addison.

Precauções [8, 28-31]

- Usar com cautela em portadores de diabetes e nefropatia diabética.
- Evitar o uso em pacientes com porfiria.
- O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) aumenta o risco de hipercalemia.
- Evitar suplementos de potássio e dieta rica em potássio, pelo risco de hipercalemia (se ocorrer, suspender o medicamento).
- Monitorizar eletrólitos sangüíneos em relação à hiperpotassemia, hiponatremia, hipocloremia.
- Diminuir a dose em pacientes idosos (ver esquema de administração) e monitorar estes pacientes pelo risco aumentado de hipercalemia.
- Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência hepática (ver anexo 8).
- Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência renal leve e moderada (ver anexo 9).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 30, 51]

Idosos

Todas as indicações

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única ou fracionada (após café da manhã e ao almoço); aumenta-se a dose em 5 dias, se necessário.

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva grave (classes III e IV)

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única, em associação com IECA e outros diuréticos.

Hipertensão arterial sistêmica

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única, em combinação com diurético tiazídico.

Edema e ascite (originados por condições em que há hiperaldosteronismo secundário)

- Dose inicial: 100 mg/dia, por via oral, em dose única.
- Dose de manutenção: 25 a 200 mg/dia, por via oral, em dose única ou fracionada.

Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

- 400 mg/dia, por via oral, por 4 dias (teste de curto prazo).

Tratamento de hiperaldosteronismo primário

- 100 a 400 mg/dia, por via oral, como preparação para cirurgia; para pacientes considerados não aptos para a cirurgia, empregar o fármaco como terapia de manutenção, com o uso da menor dose possível.

Efeito corretivo de hipocalemia

- 25 mg/dia.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica; diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário

- Neonatos: 1 a 2 mg/kg, em dose única ou fracionada em 2 doses; até 7 mg/kg/dia em ascite resistente.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: 1 a 3 mg/kg, em dose única ou fracionada em 2 doses; até 9 mg/kg/dia em ascite resistente.
- Crianças de 12 a 18 anos: 50 a 100 mg, em dose única ou fracionada em 2 doses; máximo de 400 mg/dia em ascite resistente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade oral do medicamento.
- Início da resposta: 2 a 4 horas.
- Duração da ação: 16 a 24 horas (após única dose).
- Pico de concentração: 1 a 3 horas.
- Meia-vida: 1,6 horas (espironolactona) e 16,5 horas (metabólito ativo).
- Metabolismo: hepático (formação do metabólito ativo: canrenona).
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos [8, 28, 30]

- Ginecomastia em homens, impotência, irregularidades menstruais.
- Cefaléia, confusão mental, letargia, sonolência.
- Hiperpotassemia, hiponatremia.
- Diarréia, náusea, vômitos, dor estomacal.
- *Rash* cutâneo.
- Hepatotoxicidade.
- Osteomalácia.
- Agranulocitose.

Interações medicamentosas [8, 30]

- Eplerenona, amilorida, triantereno e inibidores da ECA: aumento no risco de hipercalemia.
- Digoxina: pode aumentar a toxicidade de digoxina.
- Lítio: aumento nas concentrações plasmáticas de lítio e conseqüente toxicidade.
- Anti-inflamatórios não-esteróides e ácido acetilsalicílico: redução da eficácia de espironolactona.
- Digitoxina: alteração na eliminação da digitoxina (aumento ou diminuição), devido à indução de enzimas hepáticas pela espironolactona.
- Varfarina: diminuição do efeito anticoagulante.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para evitar ingestão de suplementos de potássio e alimentos ricos em potássio.
- Recomendar não ingerir bebida alcoólica concomitantemente com espironolactona.
- Orientar para ingerir logo após as refeições para minimizar os efeitos adversos gástricos e aumentar sua biodisponibilidade.

Aspectos farmacêuticos [29, 51]

- O comprimido deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente (entre 15 e 25 ºC).

FUROSEMIDA

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD

- C03CA01/40 mg

Apresentações

- Comprimido 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações[8, 28, 30]

- Edema de diversas causas refratário a outros diuréticos.
- Edema agudo de pulmão.
- Tratamento conservador de insuficiência renal crônica.

Contra-indicações [8, 28-31]

- Insuficiência renal com anúria.
- Estado pré-comatoso associado cirrose hepática.
- Hipersensibilidade a furosemida e sulfonamidas.

Precauções [8, 28-31, 243]

- Pode ser necessário aumentar dose para indução de diurese em insuficiência renal moderada (ver anexo 9).
- Monitorar eletrólitos, particularmente sódio e potássio.
- Cautela em hipotensão, hipovolemia e hipocalemia que precisam ser corrigidas.
- Idosos são mais sensíveis aos efeitos hipotensores e hidro-eletrolíticos; pode ser necessária redução da dose ou ajuste do intervalo de administração.
- Cautela em insuficiência hepática (ver anexo 8).
- Aumento de ototoxicidade com uso de medicamentos como vancomicina e aminoglicosídeos.
- Lactação (ver anexo 7).
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas De administração [8, 28, 30]

Idosos

Correção de edemas

- 20 mg/dia, por via oral, aumentando lentamente para obter a resposta desejada.

Adultos

Correção de edemas

- 40 mg/dia, por via oral, inicialmente; 20-40 mg/dia, em dose única matinal, na manutenção. A dose pode ser aumentada para 80 mg diários ou mais, em edemas resistentes. Dose máxima diária de 600 mg.

Edema agudo de pulmão

- 20-40 mg, por via intravenosa, administrados lentamente (1 a 2 minutos), inicialmente. Se necessário, aumentar a dose em 20 mg a cada 2 horas. Se a dose única efetiva for superior a 60 mg, infundir por via intravenosa, em velocidade que não exceda 4 mg/minuto.

Tratamento conservador de insuficiência renal crônica (depuração de creatinina inferior a 20 mL/minuto)

- 250 mg, por infusão intravenosa, com velocidade de infusão de 4 mg/minuto, por mais de 1 hora. Se o débito urinário não for satisfatório após a primeira dose, infundir 500 mg por mais de 2 horas. Se ainda não houver resposta satisfatória, infundir 1 g por mais de 4 horas. Dose máxima: 2 g.

Crianças

Correção de edemas

• 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral, a cada 24 horas; máximo de 40 mg/dia.

Edema agudo de pulmão

• 1 mg/kg, por via intravenosa, inicialmente. Se necessário, aumentar em 1 mg/kg, a intervalo mínimo de 2 horas. Se em infusão intravenosa, a velocidade não deve exceder a velocidade de 4 mg/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

• Início da resposta diurética: 30 a 60 minutos (oral); 2 a 5 minutos (intravenosa).
• Pico de resposta diurética: 1 a 2 horas (oral); 30 minutos (intravenosa).
• Duração da ação: 4-6 horas (oral), 2 horas (intravenosa).
• Metabolismo: hepático.
• Excreção: renal (60% a 90%).
• Meia-vida de eliminação: 30 a 120 minutos.

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31, 244]

• Hiponatremia, hipocalemia e hipomagnesemia, alcalose hipoclorêmica, hipercalciúria.
• Hipotensão.
• Náusea, distúrbios gastrintestinais.
• Hiperuricemia e gota, hiperglicemia, aumento temporário nas concentrações plasmáticas de colesterol e triglicerídeos.
• *Rash* cutâneo, fotossensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson.
• Depressão medular, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.
• Pancreatite (com altas doses parenterais).
• Ototoxicidade (geralmente com altas doses parenterais, administração rápida e em insuficiência renal).

Interações medicamentosas [8, 28, 30, 75, 245]

• Antagonismo de efeito farmacológico: fenitoína, contraceptivos orais, anti-inflamatórios não-esteróides e esteróides.
• Sinergia de efeito farmacológico: álcool, anlodipino, atenolol, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, hidralazina, dinitrato de isossorbida, levodopa, metildopa, nifedipino, propranolol, nitroprusseto de sódio, tiopental, timolol, verapamil: aumento do efeito hipotensivo por sinergismo de ação farmacológica.
• Potencializa a toxicidade de: digoxina, quinidina, lítio.
• Potencializa a otoxicidade de: amicacina, gentamicina, estreptomicina, vancomicina, cisplatina.
• Amitriptilina: aumento do risco de hipotensão postural.
• Anfotericina B, salbutamol: aumento do risco de hipocalemia.
• Carbamazepina: aumento do risco de hiponatremia.

Orientações aos pacientes [29, 30]

• Orientar que pode ser administrada com alimento, se houver desconforto gástrico.
• Recomendar o aumento da ingestão de alimentos com alto teor de potássio (laranjas, bananas, feijão).
• Recomendar aos diabéticos para monitorizar cuidadosamente a glicemia, pois o medicamento pode causar hiperglicemia.

Aspectos farmacêuticos [30, 31]

• O armazenamento da formulação oral e parenteral deve ser feito sob temperatura ambiente e controlada, entre 15 e 30 ºC.
• O medicamento deve ser dispensado em embalagem fechada e protegida da luz.
• As soluções parenterais são preparadas com a adição de hidróxido de sódio, originando soluções com pH entre 8,0 e 9,3.
• As soluções de furosemida para injeção são alcalinas, não devendo ser misturadas ou diluídas com glicose ou soluções ácidas.

• A injeção de furosemida é visualmente incompatível com injeções de diltiazem, dobutamina, dopamina, midazolam e brometo de vecurônio.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações medicamentosas, existindo 125 interações já relatadas. Atentar para risco aumentado de ototoxicidade com uso simultâneo de outros fármacos ototóxicos.

HIDROCLOROTIAZIDA

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD
• C03AA03/25 mg

Apresentação
• Comprimidos 12,5 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
• Comprimidos 25 mg.

Indicações [28-30]
• Insuficiência cardíaca congestiva.
• Hipertensão arterial sistêmica.
• Edema de diferentes causas.

Contra-indicações [8, 28, 30, 31]
• Insuficiências hepática e renal graves.
• Estado pré-comatoso, pois a hipocalemia pode precipitar o coma.
• Hipersensibilidade a hidroclorotiazida ou sulfonamidas.

Precauções [8, 28, 29, 31, 215]
• Monitorar níveis de eletrólitos em tratamentos com altas doses do fármaco ou em casos de insuficiência renal.
• Cautela em diabetes melito, profiria, hipotensão, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência renal (ver anexo 9).
• Lactação (ver anexo 7).
• Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver anexo 6).
• Usar as menores doses cabíveis em idosos, especialmente nos que apresentam alterações eletrocardiográficas.

Esquemas de administração [28-30]

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva
• 12,5 a 50 mg, por via oral, em dose única diária. Aumentar gradualmente para 50 mg, se necessário. Dose máxima diária: 100 mg.

Hipertensão arterial sistêmica
• 12,5 a 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, inicialmente. A dose de manutenção pode variar até 50 mg diários.

Edema
• 25 a 100 mg/dia em 1 a 2 doses, por via oral; máximo de 200 mg/dia.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca
• 12,5 mg/dia, por via oral, em dose única.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica

- Crianças até 2 anos: 1 a 2 mg/kg, por via oral, em dose única.
- Crianças entre 2 e 12 anos de idade: 2 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima: 100 mg/dia.

Insuficiência cardíaca congestiva

- Crianças até 2 anos: 1 a 2 mg/kg, por via oral, em dose única.
- Crianças entre 2 e 12 anos de idade: 2 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima: 100 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Absorção reduzida na presença de alimentos.
- Início de efeito: 1 a 2 horas.
- Pico de concentração: 1,5 a 2,5 horas.
- Duração de efeito: 12 a 24 horas.
- Metabolismo: não significativo.
- Excreção: renal (forma ativa).
- Meia-vida de eliminação: 10 a 12 horas.
- Em insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou falência renal, a meia-vida se prolonga acima de 28,9 horas.
- O fármaco não é significativamente removido pela diálise.

Efeitos adversos [28, 29, 31, 321]

- Hiponatremia, hipocalemia, hiperuricemia e aumento de crises de gota.
- Intolerância aos carboidratos, sintomas digestivos.
- Impotência.
- Reação alérgica.
- Hipotensão ortostática.

Interações medicamentosas [28, 30, 321]

- O efeito da hidroclorotiazida pode ser aumentado por: álcool, anlodipino, atenolol, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, hidralazina, dinitrato de isossorbida, levodopa, metildopa, nifedipino, propranolol, nitroprusseto de sódio, tiopental, timolol e verapamil.
- O efeito diurético pode ser diminuído por: contraceptivos orais, anti-inflamatórios não-esteróides, anti-inflamatórios esteróides.
- A hidroclorotiazida pode aumentar a toxicidade de: digoxina, quinidina e lítio.
- Insulina, metformina e glibenclamida: antagonismo do efeito hipoglicemiante.
- Amitriptilina: aumento do risco de hipotensão postural.
- Anfotericina B, salbutamol, furosemida: aumento do risco de hipocalemia.
- Carbamazepina: aumento do risco de hiponatremia.
- Cisplatina: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Orientações aos pacientes [30]

- Alertar para a importância de informar se apresentar alergia à hidroclorotiazida ou a sulfa e derivados.
- Alertar para a importância de informar se apresentar oligúria.
- Orientar para aumentar o consumo de alimentos com alto teor de potássio (laranjas, bananas, feijão).
- Orientar para ingerir o medicamento preferencialmente pela manhã, para não interromper o sono.

Aspectos farmacêuticos [29, 31]

- O armazenamento deve ser feito em temperatura ambiente, entre 15 e 30 ºC, em recipientes fechados e protegidos da luz.

MALEATO DE ENALAPRIL

Silvio Barberato Filho/Luciane Cruz Lopes

ATC/DDD
- C09AA02/10 mg

Apresentação
- Comprimidos 5 mg.
- Comprimidos 20 mg.

Indicações [28, 30, 51]
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações [28, 30, 51]
- Hipersensibilidade ao enalapril ou outros inibidores da ECA.
- Gravidez.
- Doença renovascular.
- Angioedema induzido por inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.

Precauções [28-30, 51]
- Usar as menores doses cabíveis em pacientes com hiponatremia, hipovolemia, diminuição de função renal (ver anexo 9) ou recebendo diuréticos.
- Monitorar pressão arterial após a primeira dose.
- Monitorar níveis de potássio, especialmente se houver insuficiência renal.
- Insuficiência hepática (ver anexo 8).
- Evitar escalonamento rápido de doses.
- Pode causar tosse seca e persistente, principalmente em mulheres idosas.
- Cautela com pacientes com história de alergias, pois pode haver angioedema mesmo após primeira dose.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C para o primeiro trimestre e D para o segundo e terceiro trimestres (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28, 30]

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva
- 2,5 mg por dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Aumentar a dose a cada 2 a 4 semanas até alcançar a dose usual de manutenção de 20 mg/dia, dada em dose única ou dividida em duas doses.
- Dose máxima: 40 mg/dia.

Cardiopatia isquêmica
- 2,5 mg, por via oral, a cada 12 horas; dose máxima: 20 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica
- 5 a 40 mg/dia, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise
- DCE de 30 a 80 mL/minutos: 5 mg/dia; máximo de 40 mg/dia.
- DCE inferior a 30 mL/minutos: 2,5 mg/dia; titular dose até controlar pressão sangüínea.
- Hemodiálise: dose inicial de 2,5 mg nos dias de diálise. Nos demais dias, a dose deve ser ajustada em função da pressão sangüínea.
- Diálise peritonial: não há necessidade de ajuste de dose.
- Hemofiltração contínua: administrar de 75 a 100% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]
- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.

- Duração da ação: 12 a 24 horas (via oral, dose única ou doses múltiplas).
- Pico de efeito: 4 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1,3 horas; enalaprilate (metabólito ativo): 11 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [8, 28-30]

- Hipotensão, taquicardia, dor no peito, angioedema.
- Náusea, vômito, diarréia, dor abdominal, angioedema intestinal.
- Tonturas, astenia, vertigens, cefaléia, anorexia.
- Insuficiência hepática.
- Alteração de função renal.
- Prurido, *rash*.
- Hipercalemia.
- Tosse.

Interações medicamentosas [30, 51]

- Uso concomitante de inibidores da ECA com diuréticos poupadores de potássio ou suplemento de potássio pode resultar em hipercalemia.
- Uso concomitante de enalapril com ácido acetilsalicílico ou AINEs pode resultar em diminuição da eficácia do enalapril.
- Uso concomitante de enalapril e diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).
- Uso concomitante de enalapril e azatioprina pode resultar em mielossupressão.
- Uso concomitante de enalapril e trimetoprima pode resultar em hipercalemia.
- Uso concomitante de enalapril e rifampicina pode resultar em diminuição da eficácia de enalapril.
- Uso concomitante de enalapril e capsaicina pode resultar em aumento da tosse.
- Uso concomitante de enalapril e metformina pode resultar em acidose lática hipercalêmica.
- Uso concomitante de enalapril e bupivacaína pode resultar em bradicardia e hipotensão com perda de consciência. O uso pode ser mantido até o final da cirurgia, mas o paciente deve ser monitorado cuidadosamente e instabilidade hemodinâmica deve ser tratada apropriadamente.
- Uso concomitante de enalapril e clomipramina pode resultar em toxicidade por clomipramina (confusão, insônia, irritabilidade).

Orientações aos pacientes [30]

- Evitar uso excessivo de alimentos que contém potássio, inclusive substitutos do sal contendo potássio e suplementos dietéticos.
- Orientar para a exigência de cautela na realização de atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir veículos.

Aspectos farmacêuticos [30, 51]

- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C. Proteger de calor, umidade e luz direta.

7.2 MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

A ocorrência de arritmia não é obrigatoriamente uma manifestação de doença. Indivíduos assintomáticos sem cardiopatia estrutural não precisam ser tratados, mesmo quando as arritmias forem ventriculares. Pacientes sintomáticos necessitam de tratamento, independentemente da presença de cardiopatia. Em pacientes sem sintomas, mas com evidência de cardiopatia anatômica (especialmente isquêmica), costumava-se indicar a terapia, pois as arritmias se

constituem em fator de risco independente para a mortalidade[246].

O manejo das arritmias deve iniciar com tratamento das causas e eliminação dos fatores precipitantes. Medicamentos antiarrítmicos estão perdendo espaço para os métodos físicos devido a seu efeito arritmogênico, mas permanecem sendo usados no controle das taquiarritmias. Vários antiarrítmicos não se mostraram claramente eficazes. Além disso, resultados do estudo CAST[247] evidenciaram o efeito pró-arrítmico desses fármacos. Antiarrítmicos indicados para controle de arritmias comuns compreendem: bloqueadores dos canais de sódio (lidocaína), betabloqueadores (propranolol, atenolol), inibidores da repolarização (amiodarona) e bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil)[246].

Atenolol, como outros betabloqueadores, tem eficácia em arritmias taquicardizantes. Em revisão sistemática Cochrane[248] de 58 estudos amiodarona, betabloqueadores, sotalol e medida não-farmacológica foram comparados na profilaxia de fibrilação atrial pós-operatória. Os desfechos foram bastante similares entre as intervenções, porém betabloqueadores tiveram o maior efeito em 28 estudos. Por ser cárdiosseletivo, atenolol pode ser empregado em pacientes com contra-indicações a propranolol.

Amiodarona é indicada para tratar arritmias ventriculares e supraventriculares que acarretam risco de vida. Tem, pois, amplo espectro, tanto em adultos como em crianças. Usada para prevenir fibrilação atrial pós-operatória, reduziu esse risco em 14% dos pacientes (NNT de 6,9). No mesmo estudo, reduziu fibrilação atrial sintomática em 18% (NNT de 5,7). Nos pacientes que desenvolveram fibrilação atrial no grupo placebo, 84% tiveram sintomas agudos versus 43% no grupo de amiodarona[249]. Outro estudo[250] confirmou a eficácia profilática de amiodarona, comparada a placebo, em reduzir a incidência de fibrilação quando usada no pré-operatório ou imediatamente após cirurgia cardíaca. Ensaio clínico randomizado250 comparou amiodarona oral com sotalol e propafenona na prevenção de fibrilação atrial recorrente, após cardioversão. Amiodarona mostrou-se mais eficaz para manutenção de ritmo sinusal (69% em um ano) que sotalol e propafenona (39% em um ano). Metanálise[251] de 44 ensaios clínicos realizados em pacientes com fibrilação atrial mostrou que a arritmia pode ser revertida com vários fármacos, dos quais amiodarona apresenta a vantagem de não aumentar a pró-arritmia, apesar de induzir suspensão de tratamento por efeitos adversos. Em pacientes com fibrilação paroxística ou flutter atrial, amiodarona reverteu o ritmo em 80% dentro de 24 horas[252].

Após a análise conjunta[253] dos 12 estudos que testaram amiodarona em pacientes hemodinamicamente instáveis, esse fármaco passou a ser considerado um dos agentes de primeira escolha no manejo de taquicardia ventricular monomórfica, taquicardia e fibrilação ventriculares sem pulso. O ensaio GESICA[254] avaliou o papel da amiodarona em indivíduos com disfunção ventricular esquerda, em sua maioria sem etiologia isquêmica. O estudo foi interrompido precocemente por demonstrar significativa redução de morte súbita (27%) e mortalidade total (28%) com amiodarona. Metanálise[255] sobre o efeito de amiodarona em pacientes com infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, abrangendo 13 ensaios clínicos, apontou redução de mortalidade total em 13% e de morte súbita ou arritmia em 29%, não sendo observado nenhum efeito na mortalidade por causas não-cardíacas.

Propranolol tem eficácia em arritmias por hiperatividade adrenérgica, como em tirotoxicose, feocromocitoma, anestesia por halotano e intoxicação

por cocaína. Em ensaio clínico randomizado[256], baixas doses de propranolol e sotalol foram igualmente eficazes em reduzir a incidência da arritmia em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Também diminui morte súbita quando controla arritmia pós-infarto do miocárdio[257]. As doses são controladas pelas manifestações de bloqueio beta. No caso do propranolol, elas são peculiares para cada paciente, devido à variabilidade individual no sistema de biotransformação. Em geral, as doses antiarrítmicas são menores que as antianginosas e anti-hipertensivas. Pela ausência de seletividade, propranolol tem contra-indicações que obrigam a substituí-lo por betabloqueadores seletivos.

Verapamil intravenoso em comparação a placebo mostrou-se mais eficaz em reverter fibrilação e flutter atriais e igualmente eficaz que diltiazem, mas ocasionou mais hipotensão.[246] A comparação entre betabloqueadores (bisoprolol, atenolol ou metoprolol) e antagonista de cálcio (verapamil), usados como monoterapia em pacientes tratados com digitálico para fibrilação atrial persistente, mostrou eficácia para ambos os fármacos em comparação ao uso isolado de digitálico, mas melhor desempenho de verapamil em freqüência cardíaca e tolerância ao exercício. Tais resultados indicam que verapamil é o fármaco a ser selecionado para tratamento de curto prazo em fibrilação atrial permanente[258]. Após cardioversão, 20 pacientes (10,8%) que retornaram com fibrilação atrial em 10 minutos foram alocados para receber amiodarona ou verapamil. Ambos os tratamentos foram eficazes na reversão ao ritmo sinusal, mantido em 50% dos pacientes. Em ensaio clínico[259], fez-se a administração intracoronária de verapamil, adenosina ou solução salina depois de angioplastia percutânea em pacientes com síndromes coronárias agudas. Ambos os fármacos significativamente melhoraram o fluxo coronário, mas verapamil associou-se ao desenvolvimento de bloqueio cardíaco transitório.

ATENOLOL

Priscila Gebrim Louly

ATC/DDD

- C07AB03/75 mg

Apresentação

- Comprimidos de 50 mg.
- Comprimidos de 100 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações[28]

- Arritmias cardíacas.
- Cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações[8, 28, 30, 51]

- Hipersensibilidade ao atenolol.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Insuficiência cardíaca congestiva descompensada.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Acidose metabólica.

Precauções [8, 28, 30, 51]

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.
- Não suspender o fármaco abruptamente, mas gradualmente, no decurso de 1 a 2 semanas.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de doença broncoespástica, diabetes melito (pode mascarar os sintomas de hipoglicemia), hipertireoidismo, doença vascular periférica.
- Insuficiência renal (ver anexo 9).
- O uso de beta bloqueadores durante a gravidez pode prejudicar o crescimento intra-útero do feto e causar bradicardia neonatal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).
- Lactação (ver anexo 7).

Esquemas de administração [8, 28, 260]

Adultos

Arritmias

- 50 mg, 1 a 2 vezes ao dia, ou 100 mg/dia, em dose única.

Cardiopatia isquêmica

- 50 mg, 1 a 2 vezes ao dia, ou 100 mg/dia, em dose única (angina).
- Antes de decorridas 12 horas, 5 mg por injeção intravenosa, seguida por 50 mg, via oral após 15 minutos e 50 mg, via oral, após 12 horas; após 100 mg/dia por via oral (infarto do miocárdio).

Hipertensão arterial sistêmica

- 25 a 50 mg/dia, por via oral, em dose única.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise

- DCE de 15 a 35 mL/minutos: máximo de 50 mg/dia.
- DCE menor que 15 mL/minutos: máximo de 25 mg/dia.
- Hemodiálise: administrar a dose após a diálise; se não for possível, administrar dose adicional de 25 a 50 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]

- A presença de alimento diminui a biodisponibilidade do atenolol.
- Pico de concentração: 2 a 4 horas.
- Início da ação: 3 horas.
- Duração da ação: 24 horas.
- Meia-vida: 6 a 7 horas.

Efeitos adversos [8, 28, 30, 51]

- Bradicardia, extremidades frias, hipotensão (4%).
- Diarréia (3%), náusea (3%).
- Tontura (13%), fadiga (26%), insônia, depressão.
- Insuficiência cardíaca.

Interações medicamentosas [8, 30, 261]

- Causam aumento do efeito hipotensor e bradicardizante: bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, ciprofloxacino, contraceptivos orais, diltiazem, felodipino, fenoldopam, flunarizina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), nicardipino, quinidina, verapamil.
- Clonidina: crise hipertensiva na suspensão da clonidina devido ao efeito antiadrenérgico.
- Metildopa: pode resultar resposta hipertensiva exagerada, ou arritmias durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas.
- Fentanila: pode resultar em hipotensão grave.
- Amiodarona: pode resultar em hipotensão, bradicardia, ou parada cardíaca.

- Agonistas beta-2 adrenérgicos: diminuição da efetividade tanto do atenolol quanto do agonista beta-2 adrenérgico devido ao antagonismo farmacológico.
- Agentes hipoglicemiantes: podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- Digoxina: pode resultar em bloqueio atrioventricular e aumento do risco de toxicidade da digoxina.
- Fenotiazinas: hipotensão e toxicidade à fenotiazina.
- Tiamazol (metimazol): diminui a depuração do atenolol.
- Varfarina: pode aumentar o tempo de protrombina e INR.
- Suco de laranja: pode diminuir significativamente a absorção gastrintestinal do atenolol.

Orientações aos pacientes [29, 30, 261, 262]

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para ingerir de estômago vazio porque a presença de alimento diminui sua absorção.
- Alertar para não ingerir juntamente a suplementos de cálcio, antiácidos e suco de laranja.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 ºC.

CARVEDILOL

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC/DDD

- C07AG02/37,5 mg

Apresentação

- Comprimido 3,125 mg.
- Comprimido 12,5 mg.

Indicações[203]

- Insuficiência cardíaca leve a grave causada por isquemia ou miocardiopatia.
- Disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio.
- Controle da Pressão Arterial.

Contra-indicação[203]

- Categoria risco gestacional: C/D
- Hipersensibilidade ao carvedilol ou a qualquer componente da formulação.
- Insuficiência cardíaca descompensada que necessita de terapia intravenosa com inotrópico.
- Asma brônquica ou condições de broncoespasmo relacionado
- Doenças degenerativas do nodo sinusal.
- Bloqueio AV de 2º ou 3º grau, doença degenerativa do nó sinusal e Bradicardia grave (exceto em pacientes com marcapasso artificial funcionante)
- Choque cardiogênico
- Comprometimento hepático grave.
- Gravidez (segundo e terceiro trimestre).

Precauções[203]

- Ao iniciar o tratamento ter cuidado com condições pré existentes. Iniciar cuidadosamente e observar a possível deterioração do estado do paciente.
- Pacientes devem ser aconselhados a evitar dirigir ou realizar outras tarefas que exijam atenção durante o início da terapia, em razão do risco de síncope.

- Ter cuidado em pacientes com doenças vasculares periféricas.
- Ter cuidado em uso concomitante com Verapamil ou Diltiazem.
- Utilizar com cuidado em pacientes diabéticos, pois podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- Pode mascarar sinais de hipertireoidismo (ex: taquicardia).

Esquemas de administração[203]

Adultos

Hipertensão Arterial

- 6,25 mg por via oral; quando tolerado a dose deve ser mantida por 1-2 semanas e, em seguida, aumentada para 12,5 mg, 2 vezes/dia. A dose pode ser aumentada para o máximo de 25 mg, 2 vezes dia, após 1-2 semanas; Dose máxima: 50 mg/dia.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

- 3,125 mg, 2 vezes/dia por 2 semanas; quando essa dose for tolerada, pode ser aumentada para 6,25, 2 vezes/dia. Dobrar a dose a cada 2 semanas para a maior dose tolerada pelo paciente (antes de iniciar a terapia, outras medicações para insuficiência cardíaca devem ser estabilizadas e retenção hídrica, minimizada).

Dose máxima recomendada

ICC leve a moderada

- Abaixo de 85 Kg: 25 mg/duas vezes/dia.
- Acima de 85 Kg: 50 mg/duas vezes/dia.

Insuficiência Cardíaca Grave

- 25 mg/duas vezes/dia.

Disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio

- Liberação imediata: 3,125-6,25 mg por via oral, 2 vezes/dia; aumentar a dose progressivamente (de 6,25 a 12,5 mg, 2 vezes/dia) em intervalos de 3-10 dias, conforme tolerância, até dose alvo de 25 mg, 2 vezes/dia.

Ajuste em comprometimento hepático: uso contra indicado em disfunção hepática grave.

Ajuste em comprometimento renal não é necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[203]

- Absorção: rápida e extensiva.
- Início de ação: 1-12 horas.
- Ligação à proteína: > 98%, principalmente à albumina.
- Metabolismo: extensamente hepático.
- Meia vida de eliminação: 7-10 horas.
- Excreção: principalmente biliar.

Efeitos adversos[203]

- acima de 10%: Hipotensão arterial, hiperglicemia, aumento de peso, diarréia, fraqueza, tontura e fadiga.
- 1 a 10%: Bradicardia, sincope, edema periférico, edema generalizado, angina, hipertensão arterial e palpitação, hiperuricemia, desidratação, hematúria, náuseas, vômitos, hiponatremia.

Interações medicamentosas[203]

Toxicidade do carvedilol, mediante a inibição da via CYP 2C9.

- Cimetidina: aumenta os níveis séricos e efeitos do carvedilol.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: podem diminuir o metabolismo do carvedilol.
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina: podem diminuir os níveis e efeitos do carvedilol.
- Diltiazem, verapamil e digoxina: o carvedilol pode aumentar os efeitos desses medicamentos.

- Alimentos: diminui a taxa mas não a extensão da absorção de carvedilol (minimiza o risco de hipotensão ortostática).

Orientações ao paciente

- Usar o medicamento sempre a mesma hora do dia, para manter o efeito terapêutico.
- Usar o medicamento ao se alimentar.
- Não interromper ou descontinuar o tratamento sem consultar o médico.

CLORIDRATO DE AMIODARONA

Priscila Gebrim Louly

ATC/DDD

- C01BD01/200 mg

Apresentações

- Comprimido de 200 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicação [8, 29, 30, 257]

- Taquiarritmias supraventriculares e ventriculares.

Contra-indicações [8, 30, 51, 262]

- Hipersensibilidade a amiodarona.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Bradicardia de sinusal grave.
- Disfunção grave do nó sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Hipotensão arterial grave.
- Disfunção da tireóide.
- Doença pulmonar.
- Lactação.

Precauções [8, 29, 30, 51]

- A infusão intravenosa deve ser lenta.
- Monitorizar eletrocardiograficamente durante infusão intravenosa.
- Não se recomenda administração em crianças.
- O uso em idosos deve ser feito com cautela devido ao aumento de incidência de ataxia e outros efeitos neurotóxicos.
- Deve ser usado com cuidado em pacientes com disfunção hepática (ver anexo 8), insuficiência renal grave (ver anexo 9).
- Podem ocorrer microdeposições de cristais de amiodarona na córnea (causando halo visual e visão borrada), reversível após a suspensão do fármaco.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 29, 257]

- Dose de ataque: 800 a 1.600 mg/dia, fracionados em 3 vezes ao dia por via oral, durante 2 a 3 semanas.
- Dose de ataque é crítica, mesmo fora de situação de emergência. Sem dose de ataque seriam necessários 28 dias para o aparecimento de efeito antiarrítmico.
- Dose de manutenção: 200 a 400 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Por via intravenosa, em bolus, 150 mg em pelo menos três minutos, repetidos a cada 20 minutos, até obter-se efeito ou atingir-se o máximo de 2,2 g em 24 horas.
- Infusão inicial de 5 mg/kg, na velocidade de 1 mg/minuto por 6 horas, passando à velocidade de 0,5 mg/minutos até completar 24 horas (máximo 1.200 mg em 24 horas).

- A via intravenosa não excede as primeiras 24 horas (quando se faz necessária), sendo as doses subseqüentes dadas por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]

- Absorção variável, incompleta e lenta (latência de 30 minutos a 3 horas).
- Pico plasmático: 3 a 7 horas.
- Duração: 40 a 55 dias após a suspensão de tratamento.
- Meia-vida: 2,5 a 10 dias.
- Metabolismo: hepático (metabólitos com propriedade antiarrítmica).
- Excreção: renal (menos de 1% em forma inalterada) e biliar.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos [8, 30, 262]

- Infiltrado pulmonar e/ou fibrose, pneumonite (1 a 23%).
- Neuropatia periférica (20 a 40%), tremor, cefaléia, vertigem, fadiga (20 a 40%), insônia e ataxia (20 a 40%).
- Fotossensibilização (10%).
- Hipotireoidismo ou hipertireoidismo (1 a 14%).
- Depósitos na córnea, com repercussões visuais (3 a 13%).
- Insuficiência cardíaca, bradicardia (4,9%), hipotensão (15,6%).
- Intolerância digestiva, anorexia (25%), náusea, vômito, constipação, hepatite medicamentosa.

Interações medicamentosas [8, 30]

- Pode haver aumento de risco de cardiotoxicidade por: inibidores de protease, antiarrítmicos de classe 1A, betabloqueadores adrenérgicos, amitriptilina, azitromicina, astemizol, cloroquina, diltiazem, droperidol, foscarnete, fluconazol, fluoroquinolonas, haloperidol, lidocaína, loratadina, metronidazol, ondansetrona, tioridazina, trazodona, pimozida.
- Pode haver diminuição de efeito de amiodarona por uso concomitante com rifampicina e rifapentina.
- Amiodarona aumenta a concentração plasmática de: digoxina, fentanila, fenitoína, alprazolam, aripiprazol, bloqueadores de canal de cálcio, budesonida, buspirona, ciclosporina, corticosteróides, diazepam, derivados do ergot, docetaxel, estatinas, estrógenos conjugados, midazolam, quinidina, vincristina, anticoagulantes cumarínicos.
- Amiodarona diminui a concentração plasmática de clopidogrel.

Orientações aos pacientes [29, 30, 262]

- Orientar para a importância de informar sobre o aparecimento de qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar que pode ser tomado com ou sem alimento.
- Recomendar o uso de protetor solar continuamente, devido ao risco de fotossensibilidade.
- Reforçar a importância de notificar a ocorrência de halo visual e visão borrada.

Aspectos farmacêuticos [30, 31]

- Comprimidos devem ser mantidos em temperatura ambiente (em torno de 25 ºC) e ao abrigo de luz e umidade.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de dextrose a 5%.
- A solução injetável armazenada em recipiente de poliolefina é estável por 24 horas à temperatura ambiente (15 a 30 ºC). A solução injetável é estável por 5 dias quando armazenada em frasco escuro, protegido da luz.
- A solução injetável é incompatível com aminofilina, flucloxacilina, heparina, bicarbonato de sódio, ampicilina/sulbactam, ceftazidina, digoxina, furosemida, imipeném, sulfato de magnésio, piperacilina, fosfato de potássio e fosfato de sódio.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 35)

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD

- C08DA01/240 mg

Apresentações

- Comprimidos 40 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Comprimidos 80 mg.
- Comprimidos 120 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Solução injetável 2,5 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [28, 30]

- Taquiarritmias supraventriculares.
- Angina estável.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações [8, 28, 30, 31]

- Hipotensão sintomática.
- Bradicardia.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus.
- Disfunção de nós sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antagonistas do canal de cálcio.
- Constipação crônica.

Precauções [8, 28-31]

- Cautela em pacientes com: falência ventricular esquerda, insuficiências renal e hepática (ver anexo 8), cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, bradicardia, hipotensão.
- Prolonga a recuperação de efeito de bloqueadores neuromusculares não- despolarizantes.
- Retirada abrupta pode aumentar dor anginosa.
- A administração intravenosa deve ser evitada em pacientes tratados recentemente com betabloqueadores adrenérgicos em decorrência do risco de hipotensão e assistolia.
- Precaução com uso intravenoso em crianças.
- Lactação.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultos

Taquiarritmias supraventriculares

- 160 a 480 mg, por via oral, a cada 12 horas.
- 5 a 10 mg, por via intravenosa, administrados por mais de 2 minutos. Se não houver resposta, administrar 10 mg adicionais após 30 minutos. Angina estável
- 80-120 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Hipertensão arterial sistêmica

- 80 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- dose máxima: 360-480 mg/dia.

Idosos

Taquiarritmias supraventriculares

- 5 a 10 mg, por via intravenosa, administrados por mais de 3 minutos. Se não houver resposta, administrar 10 mg adicionais após 30 minutos. Angina estável
- 40 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Início de efeito: 30-60 minutos (oral) e 1 a 5 minutos (intravenoso).
- Pico sérico: 1 a 2 horas (oral).
- Duração: 6-8 horas (oral) e 10 a 20 minutos (intravenoso).
- Metabolismo: hepático; extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 8 horas (dose única); mais de 12 horas (doses repetidas).

Efeitos adversos [8, 28, 30, 31]

- Constipação intestinal (12-42%).
- Hiperplasia gengival (mais de 19%).
- Bradicardia (1,4%), depressão da contratilidade miocárdica, hipotensão (1,5-3%), dissociação atrioventricular, edema periférico (1,9%).
- *Rash* cutâneo (1,2%).
- Dispnéia (1,4%).

Interações medicamentosas [8, 28, 30, 242, 263]

- Aumento do efeito do verapamil: betabloqueadores adrenérgicos, amiodarona, sildenafila, macrolídeos, atazanavir, antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, doxiciclina, propofol, quinidina.
- Diminuição do efeito do verapamil: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifamicinas.
- Verapamil aumenta as concentrações plasmáticas de álcool, carbamazepina, imipramina, benzodiazepínicos, alfentanila, digoxina e doxorrubicina.
- Verapamil aumenta o efeito antiplaquetário de ácido acetilsalicílico.
- Verapamil aumenta a neurotoxicidade do lítio.

Orientações aos pacientes [29, 30, 242]

- Orientar para manter boa higiene dental e fazer consultas freqüentes ao dentista.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso e, ainda, hipotensão.
- Alertar para limitar a ingestão de cafeína e álcool durante o tratamento.
- Reforçar que as doses esquecidas não devem ser dobradas.
- Orientar para mudar lentamente de posição durante a terapia para evitar hipotensão postural.
- Ensinar que os comprimidos não devem ser macerados ou mastigados, devendo ser ingeridos inteiros e com alimentos para diminuir a irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos 30, 31

- O armazenamento de comprimidos e da solução injetável deve ser feito em temperatura entre 15 a 25 ºC e protegido da luz.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações medicamentosas, existindo 167 interações já relatadas.

7.3 MEDICAMENTOS USADOS EM CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A cardiopatia isquêmica é decorrente de inadequado balanço entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de diminuída oferta de oxigênio (aterosclerose, trombose e espasmo coronariano) ou de excessivo consumo de oxigênio (miocardites e acentuada hipertrofia miocárdica). Delas, a predominante é aterosclerose coronariana, associada ou não a trombose. As entidades englobadas na cardiopatia isquêmica são angina estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio. A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível empregar fármacos ou outras medidas em indivíduos livres da doença – prevenção primária – com intuito de evitar sua ocorrência. Em segundo lugar, tratam-se manifestações de doença coronariana. E, por fim, tenta-se evitar recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica – prevenção secundária[264].

Em prevenção primária, diminuem-se os fatores de risco coronariano, mediante medidas não-medicamentosas (dieta, atividade física regular, cessação do fumo) e medicamentosas. Dentre as últimas, figura o uso de ácido acetilsalicílico e hipocolesterolemiantes (estatinas)[264].

Em pacientes com angina de peito objetiva-se aliviar sintomas, diminuir morbidade, especialmente ocorrência de infarto do miocárdio, e aumentar sobrevida. Terapias clínica e cirúrgica e angioplastia coronariana constituem alternativas disponíveis. O manejo clínico consiste em controlar fatores predisponentes e possíveis desencadeantes de crises, além de administrar fármacos antianginosos, efetivos em controle de sintomas e aumento da capacidade funcional. No entanto, seu impacto na sobrevida ainda não está claro. No controle de crises dolorosas, usa-se dinitrato de isossorbida por via sublingual. No tratamento de manutenção que objetiva prevenção de novas crises, usam-se nitratos por via oral, betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio[264].

Angina instável e infarto agudo do miocárdio são atualmente denominadas síndromes coronarianas agudas. O processo dinâmico de ruptura da placa aterosclerótica pode evoluir para formação de um trombo oclusivo, tipicamente produzindo supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma. Trombos menos obstrutivos ou formados por menos fibrina e maior proporção de plaquetas tipicamente produzem infradesnível de ST ou inversão de onda T. Este conceito é a base atual para estratégias terapêuticas264. No primeiro caso, recomenda-se terapia de reperfusão, enquanto no segundo indica-se tratamento antiisquêmico intenso, associado a outras terapias antitrombóticas[264].

Em torno de 10% dos sobreviventes de infarto do miocárdio morrem dentro do primeiro ano de seguimento. Após essa fase, a mortalidade é de 2 a 5% ao ano. Proporção adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica, algumas vezes súbitas. A freqüência dessas complicações e a falta de sinais prodrômicos em muitos pacientes recomendam emprego de medicamentos ou outros procedimentos com intuito de preveni-las, mesmo em pacientes assintomáticos. Isso corresponde à prevenção secundária, exercida por abandono do tabagismo, redução do colesterol LDL e controle da hipertensão arterial. Prevenção secundária com medicamentos inclui ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e inibidores da ECA, devendo ser estendida à maioria dos pacientes[264].

Fármacos usados em prevenção primária e secundária

Ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetário, é usado em prevenção primária, com benefícios diretamente relacionados ao perfil de risco cardiovascular dos indivíduos. Os indivíduos mais estudados foram do sexo masculino, ficando a ser definido o benefício do ácido acetilsalicílico na prevenção primária em mulheres. Também se mostra útil em angina de peito estável e instável em que há, muitas vezes, trombose intracoronariana. Além de seu efeito antitrombótico, a redução da atividade anti-inflamatória parece contribuir para o benefício. Outros antiagregantes plaquetários de uso oral – ticlopidina e clopidogrel – podem ser utilizados em indivíduos com hipersensibilidade ou intolerância a ácido acetilsalicílico. Ensaio clínico[145] realizado em 2.035 pacientes com angina estável evidenciou diminuição de 34% na ocorrência de infarto do miocárdio ou morte. O benefício absoluto correspondeu à prevenção de 13 eventos cardiovasculares significativos a cada 1.000 pacientes tratados por um ano. Diversos ensaios clínicos mostraram o benefício de ácido acetilsalicílico quando administrado precocemente em infarto agudo do miocárdio. Comparado a placebo em pacientes pós-infartados, ácido acetilsalicílico reduziu mortalidade, reinfarto e acidente vascular encefálico em um mês[266].

Na prevenção secundária, ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel mostraram eficácia semelhante. No estudo CURE,[267] realizado em pacientes com síndrome coronarianas agudas sem supradesnível de ST, a combinação de clopidogrel com ácido acetilsalicílico, comparada ao tratamento convencional com ácido acetilsalicílico, mostrou redução de 20% no evento combinado de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (9,3% versus 11,5%, respectivamente). A mesma resposta foi observada em pacientes encaminhados para procedimentos de revascularização percutânea268. Revisão sistemática mostrou que 75 a 325 mg/dia de ácido acetilsalicílico em comparação a placebo reduziram o risco de morte, infarto de miocárdio e acidente vascular encefálico em pacientes com angina instável[269]. Na prevenção secundária de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, a proteção com antiplaquetários corresponde a 22% de redução de infarto recorrente, acidente cerbrovascular ou morte cardiovascular em pacientes de alto risco, devendo ser feita indefinidamente[269].

Sinvastatina, inibidora da enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol (HMG-CoA redutase), mudou radicalmente a prevenção primária e secundária de doença cardiovascular, bem como as demais estatinas. Outros fármacos hipolipemiantes são hoje considerados adjuvantes em casos resistentes à redução do colesterol somente com estatinas. Em prevenção primária, sinvastatina não deve ser prescrita a mulheres em qualquer idade e a homens com mais de 69 anos. Em homens entre 30-69 anos e com alto risco para cardiopatia isquêmica, cerca de 50 pacientes necessitam ser tratados por cinco anos para prevenir um evento. Esse benefício deve ser pesado com os provenientes da modificação de estilo de vida[270]. Para avaliar prevenção secundária, testou-se sinvastatina versus placebo em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio ou angina prévios e níveis médios de colesterol total de 260 mg/dL. Após seis anos, a mortalidade foi de 8% e 12%, respectivamente, em grupos tratado e placebo (P = 0,0003). Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a quatro vidas salvas, sete infartos prevenidos e seis cirurgias de revascularização

evitadas em cada 100 pacientes tratados[271]. Em seguimento de dez anos do estudo 4S,272 a sobrevida no grupo que recebeu sinvastatina foi maior do que a do grupo placebo (P = 0,02). A diferença foi amplamente atribuída à baixa mortalidade coronariana no grupo da sinvastatina (238 vs. 300 mortes; P = 0,0018). Não se observou diferença na incidência de mortalidade por câncer entre os grupos originais. O ensaio clínico A to Z[273] mostrou que tratamento intensivo (com 40 e 80 mg/dia) e mais precoce com sinvastatina versus um mais retardado (após quatro meses) e com menor dose (20 mg/dia) resultou em tendência para redução de desfechos cardiovasculares em pacientes acometidos de síndromes coronarianas agudas. Em outro grande ensaio clínico,[274] demonstrou-se que 40 mg/dia de sinvastatina reduziu em um quarto a incidência não só de eventos coronários, mas também de acidentes encefálicos isquêmicos, sem efeitos aparentes em hemorragia cerebral, mesmo em indivíduos sem altas concentrações de colesterol. O estudo HPS evidenciou que a terapia foi benéfica para pessoas com doença cerebrovascular prévia, mesmo sem manifestações de doença coronariana. Todas as estatinas apresentam similar eficácia. Todas são custo-efetivas em prevenção secundária e prevenção primária em pacientes de alto risco.

Fármacos usados em angina estável

Nitratos

Mononitrato de isossorbida por via oral é usado no tratamento de manutenção de angina estável, aumentando tolerância ao exercício e tempo para indução de isquemia. A formulação convencional deve ser utilizada a intervalos de 12 horas para evitar tolerância medicamentosa[275].

Betabloqueadores adrenérgicos

Atenolol é betabloqueador seletivo de receptores beta-1 cardíacos, o qual previne crises de angina desencadeadas por aumento de consumo de oxigênio, como ocorre na clássica angina de esforço. A utilidade dos betabloqueadores é menor, estando até contra-indicados, quando o componente vasoespástico predomina, como na angina de Prinzmetal. Por ser mais hidrossolúvel, não penetra eficientemente no sistema nervoso central, induzindo menos alteração de sono e pesadelos. Por ter mais longa ação, pode ser administrado em dose única diária, o que aumenta a adesão a tratamento. Por ser cardiosseletivo, tem menos efeito broncoconstritor, mas não é isento dele[205].

Propranolol é betabloqueador não-seletivo com múltiplas indicações, cardíacas (cardiopatia isquêmica, arritmia, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca) e não-cardíacas (em profilaxia de enxaqueca, ansiedade e tirotoxicose, por exemplo). Ensaio clínico randomizado e realizado em pacientes com teste de estresse por exercício anormal, propranolol não diferiu do placebo na redução das crises e na melhora da tolerância ao exercício[276]. Embora não seja mais considerado fármaco de eleição, pode ser usado em angina estável, assim como os demais betabloqueadores. Tem como vantagens o baixo custo e as múltiplas indicações e como desvantagens mais efeitos adversos e menor comodidade de administração. Não há diferenças entre betabloqueadores e antagonistas do cálcio em reduzir freqüência das crises anginosas, duração ao exercício, mortalidade e eventos cardiovasculares não-fatais em seis meses a três anos de uso[277].

Antagonistas do cálcio

Verapamil é o protótipo do subgrupo das fenilalquilaminas, recomendado no tratamento de manutenção de angina estável quando há contra-indicações aos betabloqueadores. A diminuição do consumo miocárdico de oxigênio é a base de sua eficácia em angina estável crônica. Por sua ação bradicardizante e conseqüente redução de débio cardíaco, está contra-indicado em pacientes com doença do nódulo AV, síndrome do nó sinusal, insuficiência cardíaca e suspeita de intoxicação digitálica ou por quinidina156. Comparado a metoprolol, não diferiu significativamente em relação a mortalidade, desfecho combinado de mortalidade e eventos cardiovasculares não-fatais e qualidade de vida[278].

Anlodipino é representante das diidropiridinas. Por ter menor solubilidade, apresenta início de ação mais retardado e duração mais longa (propiciando uma administração diária). Com pequeno efeito inotrópico negativo, pode ser usado em pacientes anginosos com bradicardia sinusal ou bloqueio atrioventricular[28]. É também indicado em pacientes anginosos com síndrome de Raynaud[275]. Comparado a nadolol, não mostrou diferença significativa em relação à freqüência das crises de angina estável ou à tolerância ao exercício em seis meses[279]. Comparado a nitrato de longa ação, não diferiu em termos de freqüência das crises e qualidade de vida. Mas houve aumento da tolerância ao exercício em seis meses. Edema periférico foi mais comum no grupo que recebeu anlodipino[280].

Fármacos usados em síndromes coronarianas agudas Nitratos

Em angina instável, devem ser usados exclusivamente no controle de crises por via sublingual (dinitrato de isossorbida) e, não havendo efeito após três doses repetidas, por via intravenosa (nitroglicerina ou mononitrato de isossorbida)[281]. Em comparação a placebo, trinitrato de glicerila intravenoso por 48 horas reduziu a proporção de pacientes com mais de dois episódios de dor ou com um novo episódio que durasse mais de 20 minutos ou que necessitasse terapia sublingual de resgate. Na emergência, nitratos intravenosos permanecem como tratamento de escolha, junto com heparina e ácido acetilsalicílico[282]. Seu uso crônico não apresenta benefício sobre mortalidade[283].

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, o uso rotineiro de nitratos não está indicado, exceto em infarto extenso ou superajuntado à insuficiência cardíaca, angina pós-infarto e para antagonizar espasmo coronariano na terapêutica de reperfusão. Estudos antigos sugeriram que nitroglicerina e nitroprusseto intravenosos reduzissem a mortalidade de pacientes com infarto, mas não há comprovação desse benefício. Grandes ensaios clínicos – GISSI-3 e ISIS-4 – não determinaram diferença de mortalidade em relação aos controles[264]. Análise conjunta com mais de 80.000 pacientes tratados com nitratos intravenosos ou orais demonstrou taxas de sobrevida de 7,7% no grupo controle e de 7,4% no grupo tratado. Esse resultado corresponde à redução de 3 a 4 mortes em cada 1.000 indivíduos tratados[284].

Betabloqueadores

Em angina instável e infarto sem elevação de segmento ST, betabloqueadores têm inegável benefício, reduzindo subseqüente infarto ou isquemia recorrente ou ambos[283]. Se o processo está em andamento, betabloqueadores injetáveis devem ser usados precocemente, seguidos de betabloqueadores orais. Propranolol foi comparado a placebo em pacientes com angina instável já em uso de nitratos e nifedipino, não demonstrando benefício no desfecho

composto de morte, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização coronária ou intervenção percutânea em 30 dias. Porém o número médio de episódios de angina e sua duração diminuíram[285]. Ensaio clínico[286] que comparou metoprolol com nifedipino, associação de ambos e placebo demonstrou a superioridade do betabloqueador em reduzir significativamente a ocorrência de desfecho composto de angina recorrente e infarto do miocárdio em 48 horas.

Na angina de Prinzmetal, com forte vasoespasmo, propranolol não deve ser usado para prevenção de crises, pelo risco de potencializar vasoconstrição coronariana[264].

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, betabloqueadores apresentam discretos efeitos absolutos sobre desfechos primordiais[264]. No estudo MIAMI, metoprolol reduziu taxas de morte (5,7%) em relação ao placebo (8,9%)287. No estudo ISIS-1, atenolol também reduziu mortalidade em relação ao placebo (3,9% versus 4,6%, respectivamente)[288]. Esse efeito é discreto, pois evita morte de somente um em cada 150 pacientes tratados na fase aguda. Há pelo menos 30 ensaios clínicos de betabloqueadores na fase aguda do infarto, totalizando 29.000 pacientes. Betabloqueadores intravenosos a que se seguem os orais se associam à redução de 13% no risco de mortalidade[284]. Parte do benefício de betabloqueadores se deve provavelmente a efeito antiarrítmico em fibrilação ventricular, mas redução de área infartada diminui morbidade nos sobreviventes. Em estudos de longo prazo, a mortalidade tardia (entre seis meses e quatro anos) foi significativamente reduzida nos que receberam betabloqueadores em comparação aos controles[289]. Assim, betabloqueadores são mantidos por um ano em pacientes de baixo risco e indefinidamente nos de risco alto[264]. Nenhuma diferença foi atribuída a diferentes tipos de betabloqueadores (cardiosseletivos ou com atividade simpaticomimética intrínseca). A maioria das evidências foi obtida com propranolol, timolol e metoprolol[266]. Ensaio clínico[290] alocou pacientes infartados e já submetidos à trombólise para tratamento precoce (dia 1) de metoprolol versus tratamento retardado (dia 6). No primeiro grupo, houve redução das taxas de reinfarto e dor recorrente após 6 dias. Não houve diferenças significativas em relação a mortalidade ou fração de ejeção ventricular entre os grupos em 6 dias e 1 ano, provavelmente por ser muito pequeno para detectar tal desfecho[266].

Antagonistas do cálcio

Em angina instável, antagonistas do cálcio são recomendados para pacientes com angina recorrente ou persistente que não responderam a doses plenas de betabloqueadores ou nitratos ou que têm contra-indicações ao uso de betabloqueadores. Os representantes preferenciais são verapamil e diltiazem[291]. Revisão sistemática[291] de estudos que compararam antagonistas dos canais de cálcio com controles (propranolol ou placebo) não evidenciou diferença significativa entre eles sobre taxas de infarto do miocárdio e morte. Em um estudo, verapamil tendeu a reduzir infarto e morte, resultado não foi confirmado em metanálises e revisões sistemáticas[283]. Diltiazem não deve ser usado em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca. Ao contrário, não há risco com uso de anlodipino ou felodipino[283]. Nifedipino foi retirado deste contexto pela sugestão de aumento de mortalidade[282].

Na angina de Prinzmetal, antagonistas do cálcio diidropiridínicos são os fármacos de escolha, mas verapamil e dinitrato de isossorbida por via oral são também eficazes[264].

Em infarto com elevação de seguimento ST, betabloqueadores mostram resultados contrastantes, em função de sua variabilidade. Revisão sistemática[292] de sete estudos comparou verapamil a placebo, não encontrando diferenças significativas sobre mortalidade. Dois ensaios clínicos avaliaram nifedipino em infarto do miocárdio. O primeiro[293] foi prematuramente suspenso porque nifedipino aumentou em 33% a mortalidade em comparação ao placebo. O segundo[294] não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o fármaco e o placebo em relação à mortalidade.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

Enalapril é representante desse grupo, com perfil farmacocinético que permite maior comodidade de administração. Todos os representantes desta classe apresentam comportamento similar no manejo da cardiopatia isquêmica[283].

Em angina instável e infarto sem elevação de segmento ST, tratamento de curto prazo com IECA não mostra benefícios sobre mortalidade. Ao contrário, tratamento prolongado previne eventos isquêmicos recorrentes e mortalidade na ampla população de indivíduos com cardiopatia isquêmica[283].

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, revisão sistemática[295] evidenciou que IECA iniciado dentro de 14 dias após o início dos sintomas reduziu a mortalidade em 14,4% depois de 6 semanas, comparativamente ao placebo. Contudo, outra revisão não-sistemática296 mostrou que o tratamento acarreta persistente hipotensão e disfunção renal em 6 semanas, comparativamente ao placebo. A eficácia é maior quando a instalação de tratamento se dá nas primeiras 24 horas pós-infarto, sobretudo em pacientes com fração de ejeção diminuída. O efeito não é diferente quando se compara IECA isoladamente ou em associação com ácido acetilsalicílico[297]. Na ausência de contra-indicações, prescrevem-se inibidores da ECA indefinidamente em pacientes com disfunção ventricular esquerda e por seis semanas naqueles com IM de menor extensão[264].

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 24)

ATENOLOL

(ver página 183)

BESILATO DE ANLODIPINO

Priscila Gebrim Louly

ATC/DDD

• C08CA01/5 mg

Apresentação

• Comprimidos 5 mg.

- Comprimidos 10 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28, 30]

- Angina estável.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Hipersensibilidade a anlodipino.
- Choque cardiogênico.
- Angina instável.
- Estenose aórtica significante.

Precauções [8, 28, 30]

- Deve ser usado com cuidado em pacientes com falência cardíaca compensada, insuficiências hepática e renal, disfunção ventricular esquerda grave, cardiomiopatia hipertrófica, edema, aumento de pressão intracraniana.
- Idosos são mais suscetíveis a constipação intestinal e hipotensão.
- Pode causar hipersensibilidade cruzada com outros bloqueadores de canal de cálcio.
- Pode causar hipotensão no início da terapia ou após aumento de dose.
- Monitorar quanto ao aparecimento de reações dermatológicas progressivas e persistentes, dor no peito, urina escurecida, alterações no batimento cardíaco, pés e tornozelos inchados, pele e olhos amarelados, fraqueza e cansaço incomuns.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial de 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, podendo aumentar para 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, na fase de manutenção.

Angina estável

- 5 a 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial de 2,5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Angina estável

- 5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 298]

- Início de efeito: 30 a 50 minutos.
- Pico de concentração: 6 a 12 horas.
- Duração: 24 horas.
- Meia-vida: 30 a 50 horas, podendo durar até 56 horas na insuficiência hepática e 58 horas em pacientes idosos.
- Metabolismo: hepático (90%); metabólitos inativos; extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal (70%) e fecal (10%).
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos [8, 30]

- Edema periférico (2 a 15%), palpitações (1 a 4%), rubor (1 a 3%).
- Dor de cabeça (7%), tontura (1 a 3%), fadiga (4%), sonolência (1 a 2%) parestesias (1 a 2%).
- Dor abdominal (1 a 2%), náusea (3%), dispepsia (1 a 2%).
- Hiperplasia gengival.
- Dispnéia.

- Cãibras, (1 a 2%).
- Disfunção erétil (1 a 2%).

Interações medicamentosas [8, 30, 298]

- Pode haver aumento de efeito de anlodipino por: antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, macrolídeos, doxiciclina, diclofenaco, isoniazida, propofol, quinidina, verapamil, sildenafila.
- Pode ocorrer diminuição de efeito de anlodipino pelo uso concomitante de: cálcio, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifamicina, nevirapina.
- Anlodipino aumenta a concentração plasmática de: aminofilina, fluvoxamina, mirtazapina, teofilina, trifluoperazina, ciclosporina.
- Atazanavir e droperidol aumentam o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, torsades de pointes, parada cardíaca).
- Uso concomitante com amiodarona: pode resultar em bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada cardíaca.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Evitar dirigir veículos automotores, operar máquinas ou realizar qualquer tarefa que exija atenção.
- Orientar para adoção de boa higiene oral e visitar freqüentemente o dentista para prevenir sangramentos, hipersensibilidade e inflamação na gengiva.
- Orientar que pode ser tomado com ou sem alimentos.

Aspectos farmacêuticos [8, 28, 30]

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente, de 15 a 25 ºC.
- Os comprimidos fabricados por laboratórios diferentes podem conter diversos sais (ex. besilato de anlodipino, maleato de anlodipino, mesilato de anlodipino) que são intercambiáveis.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações medicamentosas. Segurança e eficácia deste medicamento em crianças menores de 6 anos ainda não foram estabelecidas.

CAPTOPRIL

Silvio Barberato Filho/Luciane Cruz Lopes

ATC/DDD

- C09AA01/50 mg

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicação [30, 51]

- Urgência hipertensiva.

Contra-indicações [30, 51]

- Hipersensibilidade ao captopril ou outros inibidores da ECA.
- Gravidez.

Precauções [30, 51]

- Monitorar pressão arterial após a primeira dose.
- Monitorar níveis de potássio, especialmente se houver insuficiência renal.
- Monitorar função hepática. Retirar imediatamente o captopril no caso de eleva-

ção das enzimas hepáticas ou icterícia.
- Cautela com pacientes com história de alergias, pois pode haver angioedema mesmo após primeira dose.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C para o primeiro trimestre e D para o segundo e terceiro trimestres (ver anexo 6).

Esquemas de administração [299]

Adultos

- 25 mg, por via oral. Repetir em uma hora se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 51]

- Alimentos diminuem a absorção de captopril.
- Início da ação: 15 a 30 minutos.
- Duração da ação: 6 horas.
- Pico de concentração: 30 a 90 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 1,9 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (predominantemente em forma inalterada).

Efeitos adversos [30, 51]

- Hipotensão, *rash*, angioedema, tosse, taquicardia, palpitação, cefaléia.

Interações medicamentosas [30, 51]

- Uso concomitante de inibidores da ECA com diuréticos poupadores de potássio ou suplemento de potássio pode resultar em hipercalemia.
- Uso concomitante de captopril com ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não-esteróides pode resultar em diminuição da eficácia do captopril.
- Uso concomitante de captopril e diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).

Orientações aos pacientes [30]

- Alertar que pode causar tosse.
- Orientar para evitar medicamentos que contenham potássio e diuréticos poupadores de potássio.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam edema de face, dificuldade para respirar ou deglutir e rouquidão.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 51]

- Armazenar entre 15 e 30 °C.
- Proteger de calor, umidade e luz direta.
- Comprimidos podem apresentar leve odor sulfuroso.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 35)

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

(ver página 189)

MALEATO DE ENALAPRIL

(ver página 180)

MONONITRATO DE ISOSSORBIDA

Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD

• C01DA14/40 mg

Apresentações

• Comprimido 40 mg.

• Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação30

• Tratamento de manutenção de angina estável.

Contra-indicações [30]

• Hipersensibilidade a isossorbida e nitratos orgânicos.

• Uso concomitante de sildenafila e correlatos.

• Glaucoma de ângulo estreito.

• Anemia grave.

• Trauma craniano e hemorragia cerebral.

Precauções[28, 30, 31]

• Cautela em pacientes com hipotensão postural, fraqueza, tontura, síncope.

• Desenvolve-se tolerância ao fármaco e tolerância cruzada com outros nitratos.

• Oferecer intervalo de pelo menos 12 horas sem uso do fármaco.

• Os efeitos adversos são dependentes de dose.

• Dor anginosa pode surgir com uso de altas doses.

• Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração [30]

Adultos

• 5-10 mg, por via oral, em duas doses diárias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[30]

• Início da ação: 30-60 minutos.

• Pico de concentração plasmática: 15-45 minutos.

• Duração de efeito: 6 horas.

• Meia-vida: 4 horas.

• Metabolismo: hepático.

• Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos [29-31]

• Cefaléia (19-38%), tontura (3-5%).

• Náusea e vômito (2-4%).

Interações medicamentosas [30]

• Sildenafila e vardenafila: potencialização dos efeitos hipotensivos.

• Evitar ingestão de bebida alcoólica, devido ao aumento do efeito hipotensor.

Orientação ao paciente [30]

• Orientar para ingerir o comprimido com 250 mL de água.

Aspectos farmacêuticos 29, 30

• Manter à temperatura de 15-30 ºC, protegido de luz e umidade.

SINVASTATINA

Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD

• C10AA01/30 mg

Apresentação

• Comprimidos de 10 mg e 40 mg.

Indicações [30, 300]

• Prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica.
• Dislipidemias.

Contra-indicações [30]

• Reação de hipersensibilidade à sinvastatina.
• Doença hepática aguda.
• Gravidez.
• Lactação.

Precauções[30]

• Causas secundárias de hiperlipidemias devem ser afastadas antes de iniciar o tratamento.
• A função hepática deve ser monitorada periodicamente (ver anexo 8).
• Monitorar função renal (ver anexo 9).
• Cautela com pacientes que fazem uso crônico de álcool.
• Durante grandes procedimentos cirúrgicos, há risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.
• Em caso de miopatia e rabdomiólise, o uso deve ser suspenso.
• A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg/dia quando há uso concomitante de amiodarona.
• Monitorar níveis de CK e suspender o uso quando houver aumento significativo dos níveis enzimáticos.
• Monitorar níveis lipídicos após 4 semanas do início do tratamento e periodicamente com o uso crônico.
• A segurança para crianças com menos de 10 anos não foi estabelecida.
• Categoria de risco na gravidez (FDA): X.

Esquemas de administração [30, 31]

Adultos

Prevenção de cardiopatia isquêmica e dislipidemias

• 40 mg, por via oral, uma vez ao dia, à noite. Limite de dose: 80 mg/dia.

Idosos

Prevenção de cardiopatia isquêmica e dislipidemias

• 2,5-20 mg/dia, por via oral, em dose única diária, à noite.

Adolescentes / crianças acima de 10 anos

Dislipidemias

• 10 mg/dia, inicialmente, por via oral, em dose única diária, à noite.
• Dose manutenção 10-40 mg/dia. Dose máxima: 40 mg/dia (10-17 anos).

Observação

• Na insuficiência renal grave (DCE inferior a 10 mg/mL): dose inicial de 5 mg/dia.
• Dose máxima:10 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[30]

• Início de ação: 2 semanas.
• Pico de efeito: 4 a 6 semanas.
• Metabolismo: hepático; extenso efeito de primeira passagem.
• Excreção: fecal (60%) e renal (13%).

Efeitos adversos [29-31]

- Miopatia (15%), rabdomiólise (15%).
- Hepatotoxicidade (7%), elevação de CK (5%).
- Dor abdominal, náuseas, vômitos e diarréias (20%).
- Distúrbios psiquiátricos (10%), síndrome das pernas inquietas.
- Distúrbios visuais (4%).
- Infecção respiratória alta (2%).
- Hipotensão.
- Alopecia.
- Disfunção sexual.
- *Rash* cutâneo.

Interações medicamentosas [30]

- Aumento de efeito de sinvastatina: amiodarona, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores de protease, nefazodona, fibratos, niacina (acima de 1 g/dia), ciclosporina, danazol, genfibrozila, verapamil, ácido fusídico, diltiazem, fluconazol, imatinibe, inibidores da protease, risperidona e voriconazol.
- Aumenta a tocixidade da digoxina e varfarina.
- Redução de efeito de sinvastatina: efavirenz, erva-de-são-joão, farelo de trigo, pectina, bosentana, carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina e rifampicina.

Orientações aos pacientes [30, 301]

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Alertar para não consumir bebidas alcoólicas durante terapia com sinvastatina.
- Informar que a sinvastatina deve ser administrada à noite.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Armazenar à temperatura de 5-30 ºC.

ATENÇÃO: segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 10 anos idade. utilizar com precaução em paciente idoso, devido à maior predisposição a miopatias. Este fármaco apresenta número elevado de interações que pode causar miopatia e/ou rabdomiólise.

7.4 ANTI-HIPERTENSIVOS

Hipertensão arterial sistêmica é tratada com a finalidade de diminuir o risco de doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, as quais se exteriorizam, predominantemente, por acometimento isquêmico cardíaco, cerebral, vascular periférico e renal. Assim, o tratamento objetiva redução de morbimortalidade e aumento em qualidade de vida dos indivíduos[302].

O controle da hipertensão arterial é feito por medidas não-medicamentosas e medicamentosas. As primeiras devem fazer parte de uma estratégia de promoção de saúde e não só de tratamento da hipertensão. As últimas são exercidas por diversas classes farmacológicas. Seu benefício deve ser aferido pela redução de desfechos primordiais, tais como incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e outras conseqüências. O efeito de fármacos sobre a pressão arterial é aceito

como desfecho intermediário, pois antevê o efeito de medicamentos sobre os desfechos primordiais, com notáveis exceções[302].

A seleção de anti-hipertensivos, bem como de esquemas de tratamento, é regida por valores pressóricos, presença de co-morbidades (diabetes melito ou eventos cardiovasculares prévios), repercussão da hipertensão em órgãos-alvo, idade, gravidez e perfil de efeitos adversos dos fármacos.

Inovações contemporâneas são vistas em diretrizes norteadoras de tratamento[303], com foco em tratamento medicamentoso mais precoce e uso concomitante de múltiplos fármacos. Um estímulo a isso tem sido a investigação de associações em doses fixas, predominante no cenário da pesquisa em hipertensão nos dias atuais.

Aspecto ainda controverso é o tratamento de hipertensão leve a moderada durante a gravidez. Revisão Cochrane[304] de 40 estudos, nos quais medicamentos foram comparados a placebo ou nenhum tratamento, mostrou redução à metade do risco de desenvolver hipertensão grave, mas não afetou o risco de pré-eclâmpsia. Também não se evidenciou claro benefício sobre desfechos nos neonatos. Tampouco há clara diferença entre os vários anti-hipertensivos testados. Assim, na hipertensão em gestante, recomenda-se tratar casos leves com medidas não-medicamentosas. Em graus moderados e graves, as gestantes podem continuar com seus medicamentos usuais, desde que excluam inibidores da enzima conversora de angiotensina II e antagonistas seletivos de receptores de angiotensina II, devido aos potenciais efeitos teratogênicos desses dois grupos farmacológicos.

7.4.1 DIURÉTICOS

Após o estudo ALLHAT,[305] o papel dos diuréticos ficou assentado na terapia da hipertensão, pois, em comparação a anlodipino, lisinopril e doxazosina (braço do estudo precocemente abandonado), clortalidona mostrou melhor desempenho em desfechos como incidência de doença arterial coronariana fatal, infarto não-fatal, mortalidade por todas as causas, acidente cerebrovascular e eventos cardiovasculares em diferentes extratos de gênero, raça e em pacientes com e sem diabetes melito. Postula-se que sua particular eficácia na prevenção de acidente cerebrovascular possa dever-se a propriedades específicas. Pela soma das evidências reforça-se a idéia de que diuréticos são a primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial[236].

Espironolactona – antagonista de aldosterona e diurético poupador de potássio – pode ser associada a diuréticos espoliadores de potássio para corrigir a perda desse íon, com a vantagem adicional de incrementar o efeito diurético pela correção do hiperaldosteronismo secundário induzido pelo uso crônico desses agentes. Em hipertensão refratária a tratamento, a administração de 25 mg/dia de espironolactona em adição a outros três anti-hipertensivos em média determinou queda significativa da pressão arterial[306].

Hidroclorotiazida, em baixas doses, mostrou-se eficaz em prevenir tanto doença arterial coronariana quanto cerebrovascular. É o agente preferencial para iniciar a terapia da maioria dos hipertensos. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com anti-hipertensivos de outras classes para evitar a pseudotolerância. A comparação entre hidroclorotiazida (25 mg/dia) e clortalidona (12,5 mg/dia) em hipertensos virgens de tratamento mostrou

que clortalidona reduziu mais a pressão arterial sistólica, evidenciada por MAPA ambulatorial. Essa diferença não ficou evidente em medidas convencionais de pressão arterial em consultório[307].

ESPIRONOLACTONA

(ver página 173)

HIDROCLOROTIAZIDA

(ver página 178)

7.4.2 BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Os bloqueadores do sistema simpático reduzem a pressão arterial primordialmente pela diminuição de débito cardíaco. Dentre eles, betabloqueadores têm sido os mais estudados. Os depletivos do terminal adrenérgico estão em desuso. A discussão atual é sobre a permanência de betabloqueadores como agentes de pri- meira linha na terapia anti-hipertensiva, ocasionada por uma primeira análise de que atenolol não seria eficaz em hipertensão. Metanálise[308] de 13 ensaios clínicos randomizados que compararam betabloqueadores a outros anti-hipertensivos, placebo ou nenhum tratamento mostrou que o risco relativo de acidente vascular cerebral foi 16% mais alto com betabloqueadores do que com outros fármacos. Não houve diferença em relação a infarto do miocárdio ou mortalidade. Quando a comparação se fez com placebo ou nenhum tratamento, o risco relativo de acidente vascular encefálico reduziu-se em 19% para todos os betabloqueadores. Revisão Cochrane[309] quantificou eficácia e segurança de betabloqueadores sobre morbimortalidade em adultos hipertensos, em comparação com placebo ou não-tratamento, diuréticos, antagonistas do cálcio e inibidores do sistema renina-angiotensina. Em relação a risco de mortalidade por todas as causas, não houve diferença entre betabloqueadores, placebo, diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina, mas foi maior com betabloqueadores quando comparados a antagonistas do cálcio. Betabloqueadores não diferiram do placebo com respeito a risco total de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e doença isquêmica coronariana. Houve mais acidentes vasculares cerebrais com betabloqueadores do que com antagonistas do cálcio e inibidores do sistema renina-angiotensina. Na maioria dos estudos, o agente usado foi atenolol. Os autores opinam de que betabloqueadores não deveriam ser usados como anti-hipertensivos de primeira linha, baseando-se em que seu efeito é relativamente fraco em prevenir acidente vascular encefálico e na ausência de efeito em doença coronariana quando comparado a placebo e não-tratamento. Adicionalmente, pacientes em uso de betabloqueadores suspenderam mais o tratamento dos que recebiam diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina[310]. Cruickshank[311] pondera que o efeito anti-hipertensivo de betabloqueador em pacientes mais jovens (128-55 anos) tende a ser superior ao de antagonista do cálcio, bloqueador alfa, inibidor da ECA e diurético sobre desfechos primários micro e macrovasculares em diabéticos obesos e

hipertensos. O mesmo não ocorre em idosos que têm diferentes mecanismos para elevação da pressão arterial. Não se definiu se o efeito deletério se concentra em atenolol ou se é um efeito de classe. Chama-se a atenção para que as diretrizes em hipertensão estão privilegiando os pacientes idosos porque os estudos são feitos prioritariamente com participantes dessa faixa etária[303]. Muitos estudos compararam novas alternativas com beta-bloqueador ou diurético tomados em conjunto, como grupo único (tratamento tradicional). Isso pode ter influenciado resultados prévios. Revisão sistemática Cochrane[312] de 29 estudos (com aproximadamente 2.500 participantes) avaliou o uso de betabloqueadores em gestantes com hipertensão de leve a moderada. Em comparação a placebo, betabloqueadores diminuíram o risco de hipertensão grave e a necessidade de anti-hipertensivos adicionais e associaram-se a pequeno peso dos recém-nascidos para sua idade gestacional.

Atenolol é um dos mais usados betabloqueadores em hipertensão arterial, por sua seletividade beta-1 cardíaca, maior conveniência de esquema de administração e menor penetração em sistema nervoso central. Entretanto, existe questionamento atual sobre sua segurança como fármaco de primeira linha em tratamento de hipertensão arterial. Em revisão sistemática[313] de quatro (atenolol comparado a placebo e nenhum tratamento) e cinco estudos (atenolol versus outros anti-hipertensivos), não houve diferenças de desfechos (mortalidade de todas as causas, mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio) entre atenolol e placebo, porém o risco de acidente vascular cerebral foi menor com atenolol; em comparação a outros anti-hipertensivos, não houve maiores diferenças em relação a queda de pressão arterial, mas maior mortalidade cardiovascular foi observada com atenolol. Acidentes vasculares cerebrais foram mais freqüentes no grupo de atenolol. Outra revisão[314] de cinco ensaios clínicos que compararam betabloqueadores com e sem diuréticos com placebo ou nenhum tratamento em hipertensos sem recente morbidade cardiovascular evidenciou significativa redução de risco de eventos cardiovasculares (19%), morte cardiovascular (15%) e acidente vascular cerebral (32%) em pacientes em uso de atenolol ou outros betabloqueadores. Não se evidenciou diferença significativa em relação a doença isquêmica coronariana. Nos estudos LIFE e ASCOT, atenolol foi usado como elemento de comparação para outros anti-hipertensivos na terapia de primeira linha, mostrando queda equivalente da pressão arterial, mas não diminuição de eventos cardiovasculares. Isso poderia ser explicado por diferentes efeitos de atenolol sobre pressão arterial braquial e pressão aórtica, o que não acontece com diuréticos e outros vasodilatadores[315].

Metildopa

A tradição é que tem orientado a seleção de metildopa em listas de medicamentos essenciais[316]. Revisão Cochrane[317] analisou 17 ensaios em que anti-hipertensivos foram comparados entre si em hipertensão durante a gravidez, sem mostrar clara diferença entre eles. No entanto, os fármacos testados mostraram-se melhores do que metildopa na redução de risco de morte fetal. Ainda nessa comparação, a suspensão do tratamento por efeitos adversos de metildopa ocorreu em quatro estudos (n = 272 mulheres), parto cesáreo em nove (n = 779 gestantes), placenta prévia, em um (n = 173 mulheres) e internação em unidade de cuidados especiais, em três ensaios (n = 379 mulheres). À luz dessas informações, parece prudente não empregar metildopa como anti-hipertensivo preferencial[316].

ATENOLOL
(ver página 183)

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL
(ver página 35)

METILDOPA
Paloma Michelle de Sales

ATC/DDD
- C02AB01/1000 mg

Apresentação
- Comprimido 250 mg.
- Comprimido 500 mg (incluído pela SES).

Indicação [28, 30, 318]
- Hipertensão crônica de leve a moderada na gravidez (benefício não definido).

Contra-indicações [30, 319]
- Hipersensibilidade à metildopa.
- Doença hepática ativa.

Precauções [30, 31]
- Evitar interrupção abrupta.
- Cautela em pacientes com hipotensão, doença hepática, insuficiência renal (ver anexo 9).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [28, 30, 319]
Gestantes
- 250 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas; ajustar a dose, se necessário, a cada 2 dias; dose máxima: 2 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]
- Início da ação: 3-6 horas.
- Pico de efeito: 6-9 horas.
- Duração: 12-24 horas.
- Meia-vida de eliminação: 75-80 minutos.
- Metabolismo: hepático (50%).
- Excreção: renal (70%) e fecal (30-50%).

Efeitos adversos [28-31, 318]
- Hipotensão postural, bradiarritmia.
- Sedação.
- Xerostomia.
- Hepatotoxicidade.
- Anemia hemolítica.
- Febre.
- Rebote na retirada.

Interações medicamentosas [30]
- Com inibidores da monoamina oxidase e pseudoefedrina pode ocasionar em crise hipertensiva.
- Antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas reduzem a atividade de metildopa.

• Ferro diminui a absorção da metildopa, com redução da sua eficácia.

Orientações aos pacientes [30]

• Orientar para evitar uso de bebida alcoólica.
• Orientar para suplementar a dieta com vitamina B_{12} e folato quando em uso de altas doses de metildopa.

Aspectos farmacêuticos [30, 318]

• Armazenar à temperatura de 15-30 ºC, protegendo de umidade.

7.4.3 BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

Anlodipino

Em subanálise do estudo ALLHAT, hipertensos idosos foram randomizados para anlodipino (n = 9048) ou lisinopril (n = 9054). A redução de pressão arterial foi similar em não-negros, mas não em indivíduos de raça negra. Não houve diferenças significativas em desfecho conjunto de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não-fatal, mortalidade de todas as causas, e doença renal em estágio final. As taxas de acidente vascular cerebral foram maiores com lisinopril em negros, mas não em não-negros ou mulheres. Os riscos com ambos os fármacos também foram similares. Houve menor controle de pressão arterial no braço de lisinopril.

Verapamil

O estudo aberto INVEST320 comparou verapamil de ação prolongada mais tandolapril a atenolol mais hidroclorotiazida na prevenção de eventos cardiovasculares em hipertensos com cardiopatia isquêmica. Todos os participantes tinham 50 anos ou mais e houve migração de tandolapril e hidroclorotiazida entre os grupos. A despeito da baixa qualidade do estudo, houve destacada igualdade na incidência de eventos em ambos os grupos. A pressão arterial apresentou resposta similar nos dois grupos.

BESILATO DE ANLODIPINO

(ver página 196)

NIFEDIPINO

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC/DDD

• C08CA05/30 mg

Apresentação

• Comprimido de liberação lenta 20 mg

Indicações [203, 474]

• Angina
• Hipertensão arterial (liberação prolongada).
• Hipertensão arterial pulmonar.

Contra-indicação [203, 474]

• Porfiria.
• Hipersensibilidade ao nifedipino ou a componentes da fórmula.

• Infarto agudo do miocárdio.
• Formulação de liberação imediata para o tratamento de urgência ou emergência da hipertensão arterial.

Precauções [474]

• Insuficiência hepática: reduzir dose.
• Gravidez: pode inibir trabalho de parto.
• Lactação: presente no leite materno; compatível.
• O uso de nifedipino sublingual em emergências e urgências hipertensivas não é seguro nem eficaz, e deve ser abandonado.
• Geriatria: os idosos são mais sucessíveis aos efeitos adversos.
• Categoria de risco gestacional: C

Esquemas de administração [203, 474]

Adultos

• Dose inicial: 30 mg, uma vez ao dia (liberação prolongada) ou quando indicado 10 mg, 3 vezes ao dia (cápsulas).
• Dose usual: 10-30 mg, três vezes ao dia (cápsulas) ou 30-60 mg, uma vez ao dia (liberação prolongada).
• Dose máxima: 120-180 mg/dia.

Ajustes de dose devem ocorrer em intervalos de 7-14 dias para adequada adaptação à nova dose, quando trocar formulação de liberação imediata por liberação prolongada, usar a mesma dose total diária.

Crianças e adolescentes

Hipertensão arterial

• Até 17 anos: 0,25-05 mg/Kg/dia (comprimido de liberação prolongada) uma vez ao dia ou em duas doses divididas.
• Dose máxima: 3 mg/Kg/dia até 120 mg/dia.

Miocardiopatia hipertrófica

• 0,6-0,9 mg/Kg/dia, divididos em 3-4 doses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [203, 474]

• Alimento parece reduzir a velocidade, mas não a extensão da absorção do nifedipino em cápsulas convencionais.
• É extensamente metabolizado no fígado.
• Inicio da ação: liberação imediata em cerca de 20 minutos.

Meia vida de eliminação

• Adultos: 2-5 horas.
• Cirrose: 7 horas.
• Idosos: 6,7 horas.
• Excreção: renal.

Efeitos adversos [203, 474]

• Cardiovascular: Edema Periférico relacionado a dose, rubor, taquicardia, hipotensão passageira relacionada a dose, ICC.
• Gastrointestinal: Náusea e azia, constipação, cólica, diarréia, flatulência, hiperplasia gengival
• Neuromuscular esquelética: Fraqueza, câimbra musculares ou tremores, inflamação
• SNC: Tontura ou sensação de desmaio, cefaléia, nervosismo ou alteração de humor
• Miscelânia: diaforese, agranulocitose anemia aplastica, angina, angioedema, cegueira passageira, artrite anticorpo antinuclear positivo, dermatite esfoliativa, disfunção da memória.

Interações medicamentosas [203, 474]

• Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e rifampicina podem reduzir o efeito do nifedipino.

- Tiopental aumenta o efeito hipotensivo.
- Fármacos inibidores da CYP 3A4 podem aumentar os efeitos da nifedipina: antifúngicos azólicos, diclofenaco, bloqueadores alfa 1, claritromicina, ciclosporina, isoniazida, nefazodona, verapamil.
- A nifedipina pode aumentar os níveis de digoxina, fenitoina e vincristina.
- O uso concomitante com o sulfato de magnésio parenteral aumenta o risco de bloqueio neuromuscular.
- Alimentos: os níveis séricos de nifedipino podem diminuir se administrado com alimentos.
- Etanol: evitar o consumo concomitante com etanol devido ao maior risco de depressão do SNC e de aumento dos efeitos do nifedipino.
- Fitoterápicos e suplementos nutricionais: evitar erva-de-são-joão devido à diminuição dos níveis de nifedipino. Evitar angélica chinesa para hipertensão arterial devido a sua atividade estrogênica. Evitar efedra, ginseng, ioimbina, pois podem agravar a hipertensão arterial.

Orientação ao paciente [202, 474]

- Alertar para não ingerir bebida alcoólica enquanto fizer uso deste medicamento.
- Tomar com o estômago vazio.

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

(ver página 189)

7.4.4 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Metanálise[322] de quatro ensaios clínicos que compararam os IECA na hipertensão arterial versus placebo demonstrou redução na ocorrência de AVC em 30%, doença isquêmica cardíaca em 20%, outros eventos cardíacos maiores em 21% e mortalidade total em 16%. Em análises secundárias[323, 324] de ensaios clínicos, houve vantagem de inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio. Vantagem similar de inibidores da ECA também foi observada em desfechos renais[325]. IECA oferecem proteção renal e cardiovascular independente de seus efeitos sobre a pressão arterial sistólica. Entretanto, no estudo ALLHAT,[305] não houve diferenças entre lisinopril (10 a 40 mg/dia), clortalidona (12,5 a 25 mg/ dia) e anlodipino (2,5 a 10 mg/dia).

Captopril tem uso restrito para tratamento inicial de urgências hipertensivas, devendo ser deglutido, pois a apresentação comercial e suas características farmacocinéticas não permitem a absorção sublingual.

Enalapril mostrou superioridade sobre diurético em prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes idosos[326]. Em ensaio clínico[327] que comparou eficácia e telerabilidade de tandolapril e enalapril em hipertensão leve e moderada, não houve diferenças entre eles referentemente à diminuição de pressão arterial diastólica. Enalapril foi comparado a novo antagonista de cálcio em hipertensos leves e moderados com diabetes de tipo 2. Não houve diferenças de eficácia e tolerabilidade entre os fármacos[328].

CAPTOPRIL

(ver página 198)

MALEATO DE ENALAPRIL

(ver página 180)

7.4.5 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

LOSARTAN

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC/DDD
- C09CA01/50 mg

Apresentação
- Comprimido 25 mg.
- Comprimido 50 mg.

Indicações[202]
- Tratamento de hipertensão arterial.
- Tratamento da nefropatia diabética em pacientes diabetes melitus II e história de hipertensão arterial.
- Redução do risco de acidente vascular em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia vascular esquerda.

Contra-indicação[202]
- Hipersensibilidade a losartana a algum componente da formulação.
- Estenose de artéria renal bilateral.
- Gravidez.

Precauções[202]
- Bloqueadores do receptor da angiotensina devem ser suspensos o quanto antes após o diagnóstico de gravidez.
- Gravidez: medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina podem causar lesão e morte do feto em desenvolvimento quando utilizados no segundo e terceiro trimestre de gestação.
- Pode causar hipercalemia; evitar suplementos de potássio, a menos que seja especificamente exigido pelo médico responsável.
- Pode estar associado à deteriorização da função renal e ou a aumentos da creatinina sérica, particularmente em pacientes com baixo fluxo renal.
- Cautela em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral, para evitar a redução da função renal.
- A qualquer momento durante o tratamento (especificamente após a primeira dose) pode ocorrer angiodema, podendo envolver a cabeça e o pescoço ou o intestino.
- O tratamento precoce e agressivo é crítico. Pode ser necessária a administração intramuscular de epinefrina.
- Quando utilizada para reduzir o risco de AVE em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda, a losartan pode ser ineficaz em indivíduos afro-americanos.

• Ter cuidado em pacientes com disfunção hepática.
• Categoria risco gestacional (FDA): C/D

Esquemas de administração[202]

Adultos

Hipertensão arterial
• Dose inicial usual: 50 mg, 1 vez/dia. Pode ser administrada 1 ou 2 vezes/dia, com dose diária total variando entre 25 mg e 100 mg.

Nefropatia em pacientes com diabetes melitus II e Hipertensão Arterial
• Dose inicial usual: 50 mg, 1 vez/dia. Pode ser aumentada para 100 mg, 1 vez/dia, com base na resposta da pressão arterial.

Redução do risco de AVE
• 50 mg, 1 vez/dia (dose diária máxima: 100 mg). Pode ser utilizado em combinação com um diurético tiazídico.

Hepatopatias
• Iniciar com 25 mg 1 vez/dia.

Crianças de 6-16 anos (bula do FDA)

0,7 mg/Kg 1 vez/dia (máximo 50 mg/dia); doses acima de 1,4 mg/Kg (máximo 100 mg) não foram estudadas

Efeitos adversos[202]

•Maior que 10%: Dor torácica, hipoglicemia, diarréia, infecções do trato urinário, anemia, fraqueza, dorsalgia, tosse, fadiga.
• Entre 1-10%: Hipotensão arterial, hipotensão ortostática, hipercalemia, celulite, gastrite, náuseas, dispepsia, mialgia, bronquite, hipoestesia, sinusite e câibras musculares e ganho de peso, gastrite (na nefropatia diabética).

Interações medicamentosas[202]

• Cimetidina: a cimetidina pode aumentar a absorção de losartan em 18 %.
• Suplementos de potássio, diuréticos poupador de potássio e inibidores da ECA: aumentam o risco de hipercalemia.
• O risco de toxicidade do lítio pode aumentar com losartan.
• Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, AINES: podem diminuir os efeitos da losartan em uso concomitante com esses fármacos.
• Fitoterápicos: erva-de-são-joão pode diminuir os níveis de losartan. Efedra, ginseng e ioimbina podem agravar a hipertensão arterial.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[202]

• Início de efeito: 6 horas.
• Distribuição: não atravessa a barreira hematoencefalica.
• Ligação à proteína plasmática: alta.
• Metabolismo: hepático (14 %), no metabólito ativo E-3174 (cerca de 40 vezes mais potente que a losartana). Extenso efeito de primeira passagem.
• Biodisponibilidade: 25-33 %.
• Meia-vida de eliminação:
– Losartan: 1,5-2 horas.
– E-3174: 6-9 horas.
• Excreção: renal (4 % como droga inalterada, 6 % como metabólito ativo).

7.4.6 VASODILATADORES DIRETOS

Hidralazina deve ser usada apenas em hipertensão refratária. Em revisão realizada em gestantes hipertensas,[329] nifedipino foi considerado mais eficaz e seguro do que hidralazina, sem efeitos adversos sobre

o feto. Outra vantagem considerada foi a facilidade da via oral. Contudo, os autores sugerem cautela na associação de nifedipino com sulfato de magnésio, pois hipotensão, morte materna e bloqueio neuromuscular têm sido relatados com aquela associação. O uso sublingual de nifedipino de curta ação se associa a excessivas quedas de pressão sangüínea materna[330]. Metanálise[331] de 21 estudos (n = 893) comparativos entre diferentes opções não demonstrou inequívoca superioridade de nenhuma delas. Comparativamente a outros fármacos, pacientes tratadas com hidralazina apresentaram com mais freqüência hipotensão e oligúria, partos cesáreos e placenta prévia. Ocorreram mais baixos escores de Apgar e mais efeitos adversos na freqüência cardíaca fetal. Hidralazina associou-se a mais efeitos adversos maternos e a menos bradicardia neonatal do que labetalol. Os estudos apresentavam heterogeneidade de desfechos e de qualidade metodológica, o que não confere poder suficiente para guiar a prática clínica. Apesar disso, tais resultados não fundamentam o uso de hidralazina como tratamento de primeira linha no tratamento de hipertensão grave da gravidez.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA

Samara Haddad Simões Machado

ATC/DDD

• C02DB02/100 mg

Apresentações

• Comprimido 25 mg.
• Solução injetável 20 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28-30]

• Hipertensão arterial sistêmica grave e refratária.
• Hipertensão grave na gravidez.
• Hipertensão secundária a eclâmpsia e pré-eclâmpsia.

Contra-indicações [8, 28, 30, 31]

• Taquicardia grave.
• Insuficiência miocárdica por obstrução mecânica.
• Cor pulmonale.
• Aneurisma aórtico dissecado.
• Doença reumática de valva mitral.
• Porfiria.
• Lúpus eritematoso sistêmico.
• Insuficiência cardíaca grave.
• Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções [8, 28, 30, 31]

• Cautela em insuficiências hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9).
• Suspender tratamento frente a indícios de desencadeamento de lúpus eritematoso sistêmico.
• Cautela em pacientes com doença coronariana, doença cerebrovascular, doença da valva mitral.
• Monitorar pressão arterial durante uso intravenoso.
• Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [28-30]

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 50 a 200 mg, por via oral, a cada 8 a 12 horas.

Hipertensão grave na gravidez

- 10 a 20 mg/dose, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 4 a 6 horas, até 40 mg/dose.

Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia

- 5 mg, por via intravenosa, a cada 15 a 20 minutos. Dose máxima: 20 mg.
- 200 a 300 microgramas/minuto, por infusão intravenosa, inicialmente; manutenção: 50 a 150 microgramas/minuto.
- Alternativa: 12,5 mg, por via intramuscular, a cada 2 horas, conforme necessário.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 10 mg 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; aumentar 10 a 25 mg ao dia a cada 2 a 5 dias.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 0,75 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas. Aumentar gradualmente a dose, de acordo com a resposta, durante 3 a 4 semanas. Dose máxima: 200 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 31, 263]

- Biodisponibilidade oral é aumentada com alimento.
- Início de efeito: 20 a 30 minutos (oral) e 5 a 20 minutos (intravenosa).
- Pico de concentração: 1 a 2 horas (oral).
- Duração de efeito: até 8 horas (oral) e 1 a 4 horas (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 2 a 8 horas (função renal normal), superior a 16 horas (quando DCE for inferior a 20 mL/minutos).
- Metabolismo: hepático; metabolismo de primeira passagem significativo, por acetilação. Diferença de resposta entre acetiladores rápidos e acetiladores lentos.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos [8, 28, 29, 31, 263, 331]

- Efeitos da administração na gravidez: hipotensão materna, partos cesáreos, placenta prévia, baixos escores de Apgar.
- Hipotensão postural, exacerbação de angina, palpitações.
- Cefaléia.
- Indução de lúpus eritematoso sistêmico.
- Discrasias sangüíneas (raras).
- *Rash* cutâneo (raro).

Interações medicamentosas [8, 28, 31]

- Efeito corretivo: diuréticos e betabloqueadores adrenérgicos corrigem retenção de sódio e água e taquicardia reflexa, respectivamente. Constituem adequado esquema tríplice em hipertensão refratária.
- Pode haver aumento do efeito da hidralazina por propranolol e inibidores da MAO.
- Diminuição de efeito de hidralazina por: anti-inflamatórios não-esteróides e esteróides, contraceptivos orais.
- Metoprolol e propranolol: há aumento do risco de toxicidade dos betabloqueadores.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir, pelo risco de produzir tontura.
- Alertar para a importância de monitorizar regularmente a pressão sangüínea.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

- É estável em veículos como manitol e sorbitol por 21 dias.

- Incompatibilidade com: dextrose, frutose, lactose e maltose. A adição de fosfato e citrato à solução não tem efeito sobre a estabilidade do veículo.
- Comprimidos e ampolas devem ser armazenados entre 15 a 30 ºC e protegidos de luz.
- Ampolas não devem ser congeladas.
- Pode haver mudança de cor em solução, o que não indica perda da eficácia.
- A solução injetável deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

7.5 DIURÉTICOS

Diuréticos aumentam a excreção de água e eletrólitos, por isso sendo empregados em doenças edematosas ou com congestão circulatória de origens renal, hepática ou cardíaca. Alguns deles têm eficácia definida em hipertensão arterial. Espironolactona, antagonista de aldosterona, está indicada em situações em que há hiperaldosteronismo, como a ascite da cirrose, por exemplo, e em insuficiência cardíaca. Os osmóticos servem para tratamento de edema cerebral e pressão intra-ocular elevada. Diuréticos de alça fazem parte do tratamento conservador de insuficiência renal crônica. Diuréticos poupadores de potássio exercem efeito corretivo de hipopotassemia em uso crônico de diuréticos expoliadores desse íon.

Espironolactona, antagonista de aldosterona e diurético poupador de potássio, é agente natriurético pouco potente. Pode ser associado a outros diuréticos espoliadores de potássio para corrigir a perda desse íon, com a vantagem adicional de incrementar o efeito diurético pela correção do hiperaldosteronismo secundário induzido pelo uso crônico desses agentes. Em insuficiência cardíaca de classes III ou IV, determinada por disfunção sistólica, espironolactona em baixa dose (25 mg/dia) diminuiu em 30% o risco de morte, quando adicionada a inibidor da ECA e diurético de alça[332]. A despeito da evidência de definido benefício, ela é pouco usada, tanto ambulatorialmente como em hospital, em comparação a inibidor da ECA e betabloqueador[333]. Em insuficiência cardíaca congestiva, hipomagnesemia induzida por aldosteronismo secundário pode levar a arritmias. Em comparação a placebo, espironolactona elevou a concentração de magnésio e diminuiu ferqüência cardíaca e risco de extra-sístoles ventriculares e fibrilação/flutter atriais[334]. Na hipertensão arterial, diuréticos poupadores de potássio podem ser associados a tiazídicos, objetivando efeito corretivo de hipopotassemia, o que tem importância sobretudo em pacientes com prévias alterações eletrocardiográficas. Em hipertensão refratária a tratamento, a administração de 25 mg/dia de espironolactona determinou queda significativa da pressão arterial[306]. Em edema e ascite associados à cirrose hepática, espironolactona é considerada diurético de escolha, por corrigir hiperaldosteronismo secundário, causa importante de retenção de água e sódio nessa condição. Administração periódica de espironolactona pode evitar ou diminuir a necessidade de paracentese. Tanto diurético como paracentese de grande volume melhoram significativamente a função respiratória em pacientes com ascite tensa, mas o diurético parece ser superior na melhora da oxigenação[335] A necessidade de diurético imediatamente após paracentese total com infusão de albumina em pacientes cirróticos sem azotemia foi avaliada em ensaio clínico,[336] mostrando taxa de recorrência de ascite

de 93% no grupo placebo e de 18% no grupo espironolactona (P<0,0001), sem diferença de incidência de disfunção circulatória. Ensaio clínico, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo,[337] avaliou a adição de espironolactona a inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II sobre proteinúria e função renal em nefropatia diabética. No grupo da espironolactona, albuminúria, pressão arterial e função renal diminuíram. Em insuficiência renal crônica, espironolactona, em comparação a inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II isolados, diminuiu a proteinúria (P<0,0001) e a função renal (após um mês de tratamento). Ao fim de um ano, a progressão de decréscimo de função renal foi menor que a dos controles (P<0,01). Hiperpotassemia foi significativamente maior no grupo da espironolactona (P<0,001)[338].

Furosemida é diurético de alça com importante efeito diurético, independente da filtração glomerular. Na insuficiência cardíaca congestiva, a administração de diuréticos de alça se justifica quando a congestão é grave ou há déficit de função renal, uma vez que seu efeito é intenso e propicia redistribuição de fluxo renal, inclusive melhorando a filtração glomerular. No entanto, pode agudamente provocar aumento da resistência vascular sistêmica, resultando em deletério aumento da pós-carga ventricular esquerda[230]. Isso reforça a necessidade de iniciar a terapia vasodilatadora, à qual se acrescenta um diurético de alça em pacientes com edema agudo de pulmão e hipervolemia. O tratamento recomendado para pacientes em classes III e IV inclui inibidor da ECA e diurético de alça, com ou sem digoxina. Revisão Cochrane[339] de oito ensaios mostrou que a infusão intravenosa determinou maior débito urinário e melhor perfil de efeitos adversos, em comparação à administração em bolus. Metanálise[340] de nove ensaios clínicos randomizados mostrou que furosemida não se associou a nenhum benefício em prevenção e tratamento de insuficiência renal aguda, mas altas doses aumentaram o risco de ototoxicidade (surdez e zumbidos).

Hidroclorotiazida, protótipo dos diuréticos tiazídicos, é indicada, em baixas doses orais, em insuficiência cardíaca crônica estável, tendo a vantagem de efeito diurético moderado e possibilidade de uma administração diária. Revisão sistemática Cochrane[341] mostrou que o uso de diurético reduz o risco de morte e a progressão da doença e melhora a capacidade ao exercício. Na hipertensão arterial sistêmica, exerce ação anti-hipertensiva mediante diminuição da volemia, reduzindo eventos cardiovasculares. Em hipertensos idosos, tiazídico em baixa dose mostra-se superior a placebo e atenolol na prevenção de eventos coronarianos e cerebrovasculares. Calculou-se ser necessário tratar 40 a 50 pacientes idosos com baixa dose de tiazídico por cinco anos para prevenir um evento cardiovascular maior e ser preciso tratar 71 pacientes por cinco anos para prevenir uma morte[342]. No estudo TOMHS[343], os diuréticos tiazídicos tiveram efeitos semelhantes a antagonistas do cálcio, betabloqueadores, inibidores da ECA e bloqueadores alfa sobre pressão arterial, lipídios séricos, efeitos adversos em geral, sendo superiores sobre regressão e incidência de hipertrofia ventricular e sobre melhoria na qualidade de vida. Em hipertensão não-complicada,[344] hidroclorotiazida pode ser usada isoladamente ou em combinação com anti-hipertensivos de outras classes, com a finalidade de corrigir pseudotolerância. Hipercalciúria pode ser tratada com diuréticos tiazídicos que reduzem a concentração urinária de cálcio. Segundo revisão[345], dois de cinco ensaios clínicos demonstraram a eficácia de hidroclorotiazida (50 mg, duas vezes ao

dia). Indapamida foi igual à hidroclorotiazida na redução de hipercalciúria e recorrência de cálculos. Hidroclorotiazida e outros tiazídicos reduzem a poliúria de pacientes com diabetes insípido. São menos eficazes que vasopressina no tratamento de diabetes insípido pituitário, mas são úteis em pacientes que apresentem reações adversas ou alérgicas a vasopressina.

ESPIRONOLACTONA
(ver página 173)

FUROSEMIDA
(ver página 176)

HIDROCLOROTIAZIDA
(ver página 178)

7.6 HIPOLIPEMIANTE

Dislipidemias (alterações nos lipídios séricos) constituem fator de risco para aterosclerose e, conseqüentemente, doença coronariana. Dentre as medidas de prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica encontra-se o uso de estatinas, agentes hipolipemiantes. Na seleção de um representante deve-se levar em conta seu benefício em desfechos primordiais (infarto de miocárdio, angina instável, morte súbita e necessidade de revascularização miocárdica), em pacientes com riscos alto e moderado. Aos de baixo risco, apenas medidas não- medicamentosas devem ser inicialmente preconizadas. Estatinas também demonstraram benefício na prevenção primária de hipertensos sem dislipidemias, mas com fatores de risco cardiovascular, e na prevenção de eventos maiores vasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2, mesmo com níveis mais baixos de LDL-colesterol. Espera-se que controle mais agressivo dos níveis lipídicos associe-se à acentuação da prevenção de eventos clínicos cardiovasculares[346].

Sinvastatina é estatina inibidora da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol, reduzindo seus níveis em maior proporção que os demais hipocolesterolemiantes. Possivelmente tenha outros mecanismos além do hipocolesterolemiante, tais como diminuição da inflamação vascular, melhora da função endotelial, redução da adesividade plaquetária e da formação de trombos[347].

Em prevenção primária de doença cardiovascular, metanálise evidenciou que estatinas reduzem o risco de eventos coronarianos maiores, mortalidade cardiovascular e mortalidade total em 34%, 32% e 13%, respectivamente, sem impacto na mortalidade não-cardiovascular[348]. O NNT médio é de 50 por ano, variando em função da magnitude do risco basal do indivíduo.

Os demais fármacos hipolipemiantes são hoje considerados adjuvantes em casos resistentes à redução do colesterol somente com estatinas, mas não há ensaios clínicos de associações dirigidos à avaliação do efeito de associações em desfechos primordiais. Outra metanálise[349] de seis estudos de prevenção primária avaliou a eficácia de estatinas em pacientes com diabetes de tipo 2, mostrando reduzido risco cardiovascular determinado pelo tratamento com estatinas e fibratos. Um evento cardiovascular foi prevenido ao tratar 34 a 35 pacientes. Estudo[350] de prevenção primária de eventos cardiovasculares maiores, realizado em pacientes com doença arterial periférica, mostrou que 40 mg diários de sinvastatina reduziram em 22% aqueles eventos em comparação a placebo ($P < 0,0001$). O benefício absoluto correspondeu a 63 daqueles eventos em cada 2.000 pacientes tratados. Em todos os participantes, houve redução relativa de 16% em eventos vasculares periféricos, independentemente de níveis de basais de LDL-colesterol e de outros fatores. A redução em procedimentos de revascularização não-coronária foi de 20% em relação ao placebo ($P = 0,002$). Conseqüentemente, sinvastatina deve ser considerada rotineiramente em todos os pacientes com doença arterial periférica.

Em prevenção secundária, testou-se sinvastatina versus placebo em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio ou angina prévios e níveis de colesterol total de 260 mg/dl, em média. Mortalidade em grupos tratado e placebo após seis anos foi de 8% e 12%, respectivamente ($P = 0,0003$). Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a 4 vidas salvas, sete infartos prevenidos e 6 cirurgias de revascularização evitadas em cada 100 pacientes tratados[271]. Outro ensaio clínico[351], com seguimento médio de 5 anos, incluiu 20.000 pacientes com risco aumentado para a ocorrência de eventos cardiovasculares (prévia doença vascular ou diabetes melito, colesterol total superior a 135 mg/dl). Houve redução de 18% na mortalidade por eventos coronarianos e de 12,9% na mortalidade por qualquer causa. Outros eventos primordiais foram reduzidos em aproximadamente 24%. O efeito foi independente dos níveis basais de colesterol. Pelo risco basal aumentado dos pacientes do estudo, o NNT foi de somente 10 a 14 pacientes tratados por cinco anos para prevenir a ocorrência de um evento vascular maior.

Metanálise de oito estudos que avaliaram o uso de estatinas para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes de tipo 2 mostrou benefício mais acentuado do que em prevenção primária (NNT para benefício de 13 a 14)[352]. Nova metanálise[353] de 12 estudos comparou a eficácia de tratamento com hipolipemiantes em pacientes com e sem diabetes melito, em prevenção primária e secundária. Os níveis de lipídios foram reduzidos similarmente em diabéticos e não-diabéticos. Em prevenção primária, a redução de risco de eventos cardiovasculares maiores foi 21% ($P < 0,0001$) em diabéticos e 23% ($P = 0,0003$) em não-diabéticos. Em prevenção secundária, o benefício absoluto foi três vezes maior. Os pacientes diabéticos se beneficiaram mais, tanto em prevenção primária quanto em secundária. Em ensaio clínico,[354] pacientes com doença coronária ou diabetes foram alocados para receber 40 mg diários de sinvastatina ou placebo. Sinvastatina reduziu as taxas de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de revascularização em um quarto dos pacientes de alto risco, independentemente das concentrações iniciais de colesterol. Em outro ensaio clínico,[274] 3280 adultos com doença cerebrovascular foram alo-

cados para 40 mg diários de sinvastatina ou placebo. O tratamento reduziu em 25% um primeiro epi- sódio de acidente vascular encefálico (P <0,0001), refletindo definida redução em eventos isquêmicos presumíveis (28%; P <0,0001). Não houve diferença em relação a eventos hemorrágicos. A terapia com sinvastatina traz benefício para pessoas com doença cerebrovascular prévia, mesmo que não tenham doença coronariana manifesta.

SINVASTATINA

(ver página 201)

8.

Medicamentos que atuam sobre o sangue

Lenita Wannmacher

8.1 ANTIANÊMICOS

Ácido fólico é essencial para hematopoese eficaz. Sua principal indicação consiste no tratamento da anemia megaloblástica secundária à deficiência de ácido fólico, que também pode ocasionar distúrbios psiquiátricos, embora nestas situações deva-se descartar a deficiência concomitante de cianocobalanina. Em estados de hematopoese aumentada (como em anemias hemolíticas) recomenda-se sua suplementação, bem como em várias síndromes de má-absorção (sprue tropical, enterite regional, doença celíaca) e em pacientes em nutrição parenteral total. Em ensaio clínico randomizado[355], houve benefício da suplementação de metilfolato em pacientes psicóticos e deprimidos graves com baixos níveis dessa vitamina. Os resultados foram corroborados por metanálise que avaliou ácido fólico em depressão356. Revisão Cochrane[357] avaliou seu uso, com e sem vitamina B_{12}, em pacientes idosos com problemas cognitivos e demência, sem conseguir evidenciar benefício. Outra revisão Cochrane[358] evidenciou proteção de efeitos adversos induzidos por metotrexato, sem determinar se ácido fólico era diferente de ácido folínico. No período de periconcepção, suplementação com ácido fólico associa-se a significativa redução de defeitos do tubo neural (espinha bífida, meningocele e anencefalia)[359]. Essa suplementação deve iniciar-se um mês antes da concepção e estender-se até o final do terceiro mês de gravidez[360].

Sulfato ferroso pode ser usado profilática ou terapeuticamente em situações de deficiência. No primeiro caso, é dado quando há aumento da demanda, como em gravidez, lactação, fases de crescimento rápido, recémnascidos com baixo peso e lactentes alimentados com fórmulas. O uso terapêutico se restringe à correção das anemias ferroprivas, conseqüentes a sangramentos agudos ou crônicos ou em razão de má-absorção ou, menos freqüentemente, por déficit dietético. O sal ferroso apresenta melhor absorção oral em relação ao férrico.

Ensaio clínico controlado por placebo demonstrou o benefício do ferro sobre os valores de hemoglobina de lactentes a termo[361]. Revisão Cochrane[362] avaliou o uso oral de sulfato ferroso em anemia da gravidez, mostrando que corrigiu a anemia, mas com tendência a maiores efeitos gastrintestinais. Na anemia pós- parto, a suplementação oral de ferro mostrou insuficiente benefício. A investigação focou desfechos substitutos e não os que têm relevância clínica[363]. Outra revisão Cochrane[364] avaliou a suplementação rotineira de ferro oral, com e sem ácido fólico, durante a gravidez, não havendo suficiente evidência que recomende tal estratégia.

ÁCIDO FÓLICO

(ver página 112)

SULFATO FERROSO

(ver página 114)

8.2 ANTICOAGULANTES E ANTAGONISTAS

Para exercer hemostasia e manter fluxo sangüíneo no sistema vascular, interagem mecanismos opostos de anticoagulação, coagulação, fibrinólise e fibrinogênese. A hiperatividade desses mecanismos manifesta-se por trombose arterial ou venosa. Obstrução vascular pode decorrer diretamente da formação de trombo ou de sua liberação, parcial ou total, com formação de êmbolos que ocluem vasos a jusante. Doenças ocasionadas por trombose e embolia são denominadas tromboembólicas. Dentre elas, encontram-se angina instável, infarto do miocárdio, doença cerebrovascular isquêmica, embolia pulmonar e vasculopatia periférica crônica aterosclerótica. Embolização sistêmica de trombos intracavitários cardíacos é a conseqüência de maior morbidade da fibrilação atrial. Trombos formados em próteses valvares cardíacas ou ortopédicas podem causar disfunção da prótese e expressar-se clinicamente por embolia sistêmica. Também há preocupação com acidentes tromboembólicos pós-cirúrgicos[365]. Antitrombóticos – ácido acetilsalicílico em cardiopatia isquêmica e heparina ou anticoagulantes orais em indivíduos predispostos a tromboses venosa ou intracardíaca – exercem prevenção primária. Tratamento e prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos são feitos predominantemente com fármacos. Cirurgia e angioplastia são alternativas terapêuticas eficazes em certos tipos de arteriopatias coronariana, cerebral, renal e vascular periférica. Outras medidas não-medicamentosas – compressão pneumática de membros inferiores, aumento de atividade física e abandono do cigarro – têm papel importante em tratamento e prevenção secundária de doenças tromboembólicas[365].

Varfarina sódica é anticoagulante oral recomendado para dar seqüência a heparina no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Deve ser dado junto com heparina porque há um período de latência para seu início de efeito. Sangramento é a principal causa para fazer reversão de efeito de varfarina, realizada preferencialmente com transfusão de plasma fresco congelado[366]. Recomenda-se que varfarina seja dada por seis meses, com INR de 2.0-3,0[367]. Varfarina mostra definido benefício na prevenção primária e secundária de AVE embólico em pacientes com fibrilação atrial[368]. Ácido acetilsalicílico mostra-se menos eficaz, constituindo alternativa para pacientes que não podem utilizar anticoagulantes orais. Metanálise avaliou o impacto clínico de se acrescentar terapia antiplaquetária (dipiridamol ou ácido acetilsalicílico em baixas doses) aos anticoagulantes orais em 2.199 pacientes com próteses valvares. A associação antitrombótica resultou em redução relativa de 57% de risco de eventos tromboembólicos e de 49% de risco de mortalidade[369]. A anticoagulação oral crônica é o tratamento de escolha para a prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais presumivelmente de origem cardioembólica. A comparação de eficácia entre varfarina (INR de 1,4 a 2,8) e ácido acetilsalicílico (325 mg/dia) sobre o desfecho combinado de acidentes vasculares isquêmicos recorrentes ou morte de qualquer causa não mostrou diferença entre os grupos[370].

VARFARINA SÓDICA

Caroline Batista Franco Ribeiro

ATC/DDD

• B01AA03/7,5 mg

Apresentação

- Comprimido 1 mg (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Comprimido 5 mg.

Indicações [8, 28-31]

- Tratamento subseqüente à administração de heparinas em embolia pulmonar, trombose venosa profunda e outras doenças tromboembólicas.
- Prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais presumivelmente de origem cardioembólica, particularmente em pacientes com fibrilação atrial de alto risco embólico (recomendação de grau A).
- Prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com valvas mecânicas cardíacas (em associação com ácido acetilsalicílico em baixas doses).

Contra-indicações [8, 28-31]

- Hipersensibilidade à varfarina.
- Gravidez, abortamento, eclâmpsia e pré-eclâmpsia (risco aumentado para hemorragia).
- Úlcera péptica.
- Hipertensão severa ou maligna (risco aumentado para hemorragia cerebral).
- Endocardite bacteriana, pericardite e derrame pericárdico.
- Sangramento ativo em tratos respiratório, geniturinário e gastrintestinal.
- Aneurisma cerebral, hemorragia cerebrovascular e dissecção da aorta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Trombocitopenia, hemofilia, doenças com tendências hemorrágicas, como leucemia, policitemia vera ou púrpura (risco aumentado para hemorragia).
- Cirurgias recentes em sistema nervoso central, globo ocular, trauma com grande superfície aberta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Anestesia local para bloqueio regional maior ou espinhal.

Precauções [8, 28-30, 36]

- Dieta, medicamentos (inclusive plantas medicinais), ambiente e estado físico influenciam a resposta à varfarina.
- Há aumento de risco hemorrágico em pacientes com vasculite, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito grave, cateter de demora, anemia, doença cerebrovascular, doença coronária grave, hipertensão grave, câncer.
- Doenças infecciosas ou distúrbios da flora intestinal, como sprue, podem aumentar a resposta do paciente à varfarina.
- Terapia com varfarina aumenta o risco de hemorragia localizada durante e após procedimentos cirúrgicos odontológicos; o dentista precisa ser avisado.
- A deficiência de proteína C, conhecida ou suspeita, pode aumentar o risco de necrose tissular induzida pelo anticoagulante.
- Há reduzida resposta à varfarina com ingestão ou absorção gastrintestinal de alimentos ricos em vitamina K.
- A estreita faixa terapêutica aumenta o risco de hemorragia em pacientes debilitados ou idosos.
- Durante a terapia é necessário monitorizar tempo de protrombina (TP) e/ ou International Normalized Ratio (INR) para ajuste de doses no início da terapia, em intervalos de 24 horas; determinações adicionais do TP/INR são recomendadas em caso de troca de marca ou formulação do medicamento, e sempre quando outros medicamentos são iniciados; a monitorização não é feita durante terapia de manutenção com doses baixas e fixas. Inicialmente, a monitorização é diária ou em dias alternados, passando a intervalos mais longos e, por fim, a cada 12 semanas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver anexo 6).

- Segurança e eficácia não estão determinadas em crianças.
- Lactação (ver anexo 7).
- Pacientes geriátricos podem ser mais susceptíveis aos efeitos anticoagulantes, aumentando o risco de hemorragia devido à possível presença de doença vascular avançada, redução da função hepática e/ou renal. Doses de manutenção menores do que as usualmente recomendadas para adultos podem ser requeridas para idosos.
- O efeito anticoagulante na trombose séptica – associada ao uso de cateteres intravenosos em jugulares, subclávias ou veia cava – não foi avaliado em estudos comparativos.
- A duração da terapia anticoagulante oral é variada, recomendando-se tempo mínimo de três meses na prevenção secundária após um primeiro episódio tromboembólico e duração indefinida em pacientes com mais de um episódio ou com fatores de risco não-transitórios para trombose.
- A retirada de varfarina dever ser gradual (durante 3-4 semanas) devido ao risco de efeito rebote de hipercoagulabilidade (pode não ser detectado pelos testes de coagulação).
- Usar com cautela em disfunção renal (ver anexo 9) e em doença hepática (ver anexo 8).

Esquemas de administração [8, 28, 29, 35]

- Sempre que possível, o tempo de protrombina deve ser determinado antes da administração da dose inicial, mas esta não deve ser atrasada enquanto se espera o resultado. O valor desejável de prolongamento equivale a 1,5-2,0 vezes o tempo normal.
- O ajuste de doses é feito pelos valores do INR que, preferivelmente, deve ficar entre 2 e 3.

Adultos

Profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos

- Dose inicial: 10 mg/dia, por via oral, durante 2 dias.
- Dose de manutenção: individualizada (geralmente entre 3 e 9 mg, ingeridos na mesma hora do dia), na dependência do tempo de protrombina, por no mínimo três meses.
- Terapia de baixa dose (fixa): 1 mg, por via oral, por dia.

Crianças e lactentes

Profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos

- Faixa de dose: 0,05 a 0,34 mg/kg/dia.
- lactentes menores 12 meses podem necessitar de doses próximas ao limite máximo desta faixa.
- pode ser difícil manter anticoagulação adequada em crianças, com menos de 5 anos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [8, 28-31]

- A velocidade de absorção é diminuída pela alimentação.
- Latência de 48-72 horas para obtenção de efeito anticoagulante; a terapia com varfarina inicia-se na vigência de heparinização.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Duração de ação: 2-5 dias (dose única); 4-5 dias (dose múltipla); a duração após a suspensão é dependente de nova síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X dependente de vitamina K.
- Meia-vida: 20-60 horas; é significantemente reduzida por hemodiálise.

Efeitos adversos [8, 28-31]

- Hemorragias maiores e menores (controladas com suspensão do anticoagulante ou antagonismo com fitomenadiona ou emprego de plasma fresco congelado).

• Necrose de pele e outros tecidos.
• Hepatite.
• Reação imune de hipersensibilidade.
• *Rash* e alopecia.
• Diarréia, náusea e vômito, icterícia e disfunção hepática.

Interações medicamentosas [30]

• Interações graves e com excelente documentação.
• Uso concomitante com antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel) e trombolíticos resulta em maior risco de sangramento.
• Diminuição do efeito anticoagulante com fenobarbital e outros indutores enzimáticos hepáticos.
• Ingestão de alimentos contendo vitamina K altera a eficácia da varfarina.
• O uso concomitante com fitoterápicos contendo Ginkgo biloba (ginkgo) acarreta maior risco de sangramento.
• O uso concomitante de suco de amora e varfarina pode resultar em maior risco de sangramento.
• O uso concomitante de fitomenadiona e varfarina pode resultar em mudanças ou flutuações do INR.

Orientações aos pacientes [8, 29, 31]

• Reforçar a necessidade de o paciente ser portador de um cartão de informação sobre o uso da varfarina.
• Estimular a adesão ao tratamento e à monitorização, além do reconhecimento de efeitos adversos.
• Orientar para ingerir com moderação fontes dietéticas ricas em vitamina K (brócolis, repolho, couve, espinafre ou certos óleos vegetais), além de complexos vitamínicos e suplementos nutricionais com vitamina K.
• Se houver hemorragia, recomendar a suspensão do tratamento ou omissão de dose, após a monitorização do INR.
• Recomendar retirada da terapia anticoagulante (e substituir por heparina se necessário) ao primeiro sinal de agranulocitose, hipersensibilidade, hemorragia intracranial, síndrome dos dedos arroxeados e ateroembolismo sistêmico ou microembolismo de colesterol.
• Reforçar orientação para evitar prática de esportes ou outras atividades que possam causar lesões durante o uso de varfarina.
• Informar cuidados com escovação dental e ato de barbear e ainda sobre lesões na cabeça ou corpo, queda, devido ao risco de sangramento interno.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 36]

• Manter à temperatura ambiente (entre 15 e 30 ºC) e ao abrigo de luz, em recipientes bem fechados e resistentes à luz.

8.3 ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO

Ácido acetilsalicílico, por suas ações anti-inflamatória e antiagregante plaquetária, é recomendado em prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica. Em síndromes coronarianas agudas (angina instável e infarto sem elevação de ST) reduz em 50% o risco de morte ou infarto[283]. Após angioplastia coronariana percutânea, para prevenção secundária de nova trombose com necessidade de reintervenção, recomenda-se ácido acetilsa-

licílico mais clopidogrel por um ano pelo menos. O uso da associação comparado ao de ácido acetilsalicílico isolado associou-se significativamente a menor risco de eventos cardiovasculares (13 eventos prevenidos em cada 2.000 pacientes tratados) e a maior risco de sangramento (6 sangramentos a cada 2.000 pacientes tratados). Com pacientes de alto risco de doença cardiovascular, os benefícios e danos são menos marcados[371].

Em pacientes com doença arterial periférica, ácido acetilsalicílico reduziu em 24% o risco de eventos cardiovasculares em comparação a placebo[372].

Em prevenção de doença tromboembólica, análise conjunta de muitos ensaios mostra efeito protetor. Ensaio clínico envolvendo mais de 17.000 pacientes submetidos à cirurgia de quadril evidenciou benefício clínico significativo com uso de ácido acetilsalicílico (160 mg/dia) por 35 dias, tanto na redução de trombose venosa sintomática quanto de embolia pulmonar, mesmo no subgrupo de pacientes que usou heparina subcutânea[373].

Ácido acetilsalicílico não se mostrou eficaz na prevenção primária de AVE isoladamente, mas deve ser empregado em doses baixas para prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos com risco global de eventos coronarianos superior a 3% em cinco anos[374].

A prevenção secundária de acidente vascular isquêmico transitório com antiplaquetários reduziu em 22% a incidência de novos acidentes encefálicos ou morte. Ácido acetilsalicílico, em baixa dose e iniciado precocemente, resultou em redução de aproximadamente 9-10 mortes ou AVEs não-fatais para cada 2.000 pacientes tratados, efeito observado já em 2-4 semanas após o evento agudo[375, 376].

9.

Medicamentos que atuam sobre o sistema digestório

Lenita Wannmacher

9.1 ANTI-SECRETORES

Ranitidina é antagonista H_2 com benefício definido em alívio da dor e aceleração de cicatrização de ulceração péptica, gástrica e duodenal. Todos os representantes dessa classe têm eficácia similar. Em relação à cimetidina, ranitidna apresenta menor incidência de interações medicamentosas. Também tem eficácia, ainda que limitada, no tratamento da dispepsia funcional[377]. Em dose dupla (300 mg, duas vezes ao dia), é eficaz na profilaxia de úlceras duodenais em pacientes usuários de anti-inflamatórios não-esteróides com alto risco para o desenvolvimento de úlcera[378]. Estudo ASTRONAUT[379] comparou omeprazol com ranitidina, mostrando, após oito semanas, cicatrização de úlceras gástricas de 80% versus 63%, respectivamente (P<0,001). Ensaio clínico randomizado[380] comparou ranitidina versus omeprazol como adjuvantes na erradicação de H. pylori, chegando a resultados discrepantes, talvez por empregarem esquemas diferentes. Reuniões de consenso ou diretrizes[381-383] para tratamento da infecção pelo H. pylori não incluem antagonistas H_2 como adjuvantes do esquema antimicrobiano. Tratamentos de manutenção só são usados ocasionalmente, quando há freqüentes recidivas ou complicações em idosos[384].

Omeprazol é inibidor da bomba de prótons que, administrado isoladamente, apresenta definida eficácia em diminuir os sintomas e acelerar a cicatrização de úlcera, gástrica ou duodenal, sendo considerado mais eficaz que cimetidina ou ranitidina[385]. Reduz em 95% a produção diária de ácido, similarmente aos demais representantes da mesma classe farmacológica[386]. É especialmente indicado em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison ou úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H_2. Tem eficácia semelhante à da ranitidina em dose dupla na profilaxia de úlceras gástricas e duodenais em pacientes usuários de anti-inflamatórios não-esteróides com alto risco para o desenvolvimento de úlcera[387]. Tem também benefício definido como adjuvante no tratamento de úlcera associada a H. pylori, sendo o mais freqüentemente preconizado. No tratamento da dispepsia funcional, metanálise[377] evidenciou pequena eficácia, inferior à de antagonistas H_2. No tratamento da doença do refluxo gastrintestinal tem definido benefício. Reunião de consenso concluiu que o ganho terapêutico é mínimo quando se utiliza o dobro da dose de antagonistas H_2 (em relação à usada no manejo de úlcera péptica) para o tratamento de pacientes com refluxo[388]. Não é custo-efetivo o manejo da DRGE com antagonistas H_2. Tem maior eficácia do que os antagonistas H_2 na cicatrização de esofagite péptica.

Na prevenção de lesões induzidas por AINE, omeprazol foi superior a ranitidina[379] e misoprostol[389].

CLORIDRATO DE RANITIDINA

Fabiana Wahl Hennigen

ATC/DDD

- A02BA02/300 mg

Apresentações

- Comprimido 150 mg.
- Solução injetável 25 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 28-30, 32, 36]

- Doença ulcerosa péptica de múltiplas etiologias e outras condições de hipersecreção gástrica.
- Esofagite.
- Profilaxia e tratamento da dispepsia funcional.

Contra-indicação [28]

- Hipersensibilidade à ranitidina.

Precauções [8, 28-30, 32, 36]

- Usar com cautela em pacientes com história de porfiria aguda, insuficiência hepática (ver anexo 8) ou renal (ver anexo 9).
- Crianças: segurança e eficácia não estão estabelecidas para tratamentos longos e segurança não foi estabelecida para lactentes com menos de um mês.
- Terapia de longa duração pode causar deficiência de vitamina B_{12}.
- Há aumento de transaminases hepáticas com terapia intravenosa prolongada.
- Bradicardia pode ocorrer após administração intravenosa rápida em pacientes predispostos a distúrbios do ritmo cardíaco.
- Algumas formulações contêm fenilalanina.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 28-30, 32, 36]

Adultos

Úlcera péptica gástrica e duodenal ativa

- Oral: 300 mg, antes de dormir, por 4 a 8 semanas. Manutenção: 150 mg, antes de dormir.

Condições hipersecretórias gastrintestinais

- Oral: 150 mg, 2 vezes/dia, até 6 g/dia.
- Intravenosa ou intramuscular: 50 mg, a cada 6 a 8 horas ou em infusão contínua: iniciar com velocidade de 1 mg/kg/hora e aumentar em incrementos de 0,5 mg/kg/hora, a cada 4 horas. Doses de até 2,5 mg/kg/hora têm sido utilizadas.

Esofagite erosiva

- Oral: 150 mg, 4 vezes/dia, por até 12 semanas; na manutenção: 150 mg, 2 vezes/dia.

Dispepsia funcional

- Oral: 150 mg, 1 ou 2 vezes/dia; máximo de 300 mg/dia.
- Profilaxia: 150 mg, 30 a 60 minutos antes de comer ou beber; máximo de 300 mg/dia; não usar por mais de 14 dias.

Crianças

Úlcera péptica gástrica

- 2 a 4 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, sendo máximo de 300mg ao dia.

Administração

- Injeção intravenosa direta: diluir 50 mg em 20 mL de solução compatível, como cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou Ringer lactato. A concentração não deve ser superior a 2,5 mg/mL. Administrar por, pelo menos, 5 minu- tos, não excedendo a velocidade de 4 mL/minuto.
- Infusão intravenosa contínua: diluir 150 mg em 250 mL solução compatível. Administrar com velocidade de 6,25 mg/hora. Para uso em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison ou outras condições hipersecretórias, diluir a uma concentração não superior a 2,5 mg/mL.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 32, 36]

- Absorção rápida.
- Tempo para pico de efeito: oral: 2 a 3 horas; intramuscular: 15 minutos.
- Meia-vida de eliminação: oral: 2,5 a 3 horas; intravenosa: 2 a 2,5 horas.

- Duração de ação: oral: 4 a 12 horas (após dose única).

Efeitos adversos [8, 28-30, 32, 34, 36]

- Bradiarritmia, vasculite.
- Pancreatite, enterocolite necrosante no feto ou recém-nascido.
- Vertigem, alucinações, cefaléia, sonolência, confusão mental.
- *Rash* cutâneo, eritema multiforme.
- Anemia, trombocitopenia, pancitopenia.

Interações medicamentosas [30]

- A ranitidina pode aumentar o efeito de: ciclosporina, varfarina, gentamicina, sulfoniluréias, midazolam, triazolam, metoprolol, pentoxifilina, fenitoína, quinidina.
- Pode haver diminuição de efeito de: tolazolina, atazanavir, enoxacino, cetoconazol, itraconazol, procainamida, sulfato ferroso, gefitinibe.
- Diminui a toxicidade de atropina.

Orientações aos pacientes [29, 30, 32, 36]

- Alertar para a possibilidade de demora de alguns dias para o alívio da dor ulcerosa.
- Alertar para respeitar intervalo de uma a duas horas entre o uso do antiácido e o da ranitidina.
- Orientar que alimentos não interferem com a absorção do fármaco.
- Reforçar para evitar alimentos, bebidas ou outros medicamentos que possam causar irritação gastrintestinal.
- Reforçar para evitar bebidas alcoólicas.
- Orientar para suspender o tabagismo ou, pelo menos, não fumar após a última dose do dia.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 32, 36]

- Armazenar os comprimidos a temperaturas entre 15 e 30 °C, em frascos protegidos da luz.
- Armazenar a solução injetável entre 4 e 30 °C, protegida da luz e do congelamento. Leve escurecimento da solução não afeta sua eficácia. É estável por até 48 horas à temperatura ambiente, quando diluído em cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou solução de Ringer lactato.

OMEPRAZOL E OMEPRAZOL SÓDICO

Fabiana Wahl Hennigen

ATC/DDD

- A02BC01/20 mg

Apresentações

- Cápsulas 20 mg (omeprazol).
- Cápsulas 10 mg (omeprazol) (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado)
- Pó para solução injetável 40 mg (omeprazol sódico) (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [8, 29, 30, 32, 36]

- Doença do refluxo gastresofágico sintomático.
- Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastresofágico.
- Condições hipersecretórias (síndrome de Zollinger-Ellison, hipergastrinemia, mastocitose sistêmica e adenoma endócrino múltiplo).
- Úlceras pépticas de múltiplas etiologias (prevenção e tratamento) refratárias a antagonistas H_2.

• Adjuvante na terapia de erradicação de Helicobacter pylori.

Contra-indicação [8, 29, 30, 32, 36]

• Hipersensibilidade a omeprazol.

Precauções [8, 29, 30, 32, 34, 36]

• Em pacientes com sangramento, disfagia, vômito e perda de peso, a presença de neoplasia gástrica deve ser excluída antes do início do tratamento.
• Há risco de gastrite atrófica associado ao tratamento de longo prazo.
• Cautela em pacientes com síndrome de Bartter, hipocalemia, dietas restritas em sódio e alcalose respiratória.
• A segurança e eficácia não estão estabelecidas em crianças com menos de 2 anos.
• Em idosos, há aumento da biodisponibilidade, mas ajustes de dose não são necessários.
• Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver anexo 8) e renal (anexo 9).
• Lactação (ver anexo 7).
• Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [8, 29, 30, 32, 36]

Adultos

Doença do refluxo gastresofágico sintomática
• Oral: 20 mg, 1 vez/dia, por 4 semanas.
• Intravenoso: 40 mg, 1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.

Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastresofágico
• 20 mg, por via oral, 1 vez/dia, por 4 a 8 semanas.

Condições hipersecretórias gástricas patológicas
• Oral: Inicial: 60 mg, 1 vez/dia. Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas. Manutenção: 20 mg, 1 ou 2 vezes/dia.
• Intravenosa: 60 mg, 3 vezes/dia, seguidos por terapia de manutenção oral de 90 mg, 2 vezes/dia e, então, decrescendo para 1 vez/dia.

Úlceras pépticas refratárias
• Oral: 20 a 40 mg, 1 vez/dia, por 4-8 semanas. As doses mais altas são usadas em úlceras gástricas.
• Intravenosa: 40 mg, 1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.

Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação de Helicobacter pylori
• 20 a 40 mg, por via oral, 1 vez/dia, por 14 dias.

Crianças

Doença do refluxo gastresofágico sintomática
• Entre 10 e 20 kg: 10 mg, por via oral, 1 vez/dia ou, se necessário 20 mg 1 vez ao dia.
• Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, 1 vez/dia ou, se necessário 40 mg 1 vez ao dia. Administração
• O uso intravenoso é extremamente limitado. A injeção deve ser feita por 5 minutos.
• Para administração dos grânulos intactos através de sonda nasogástrica, dilui-se em bicarbonato de sódio 8,4% ou água.

Efeitos adversos [8, 29, 30, 32, 34, 36]

• Comuns: cefaléia, dor abdominal, tontura, *rash* cutâneo, diarréia, dor abdominal, náusea, vômito, constipação, fraqueza e lombalgia.
• Graves: agranulocitose, alopecia, pancreatite (raro), hepatotoxicidade (raro), alterações hematológicas, fratura do quadril e nefrite intersticial.

Interações medicamentosas 30
• Voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de omeprazol.
• Ginkgo biloba e erva-de-são-joão podem reduzir a eficácia de omeprazol.

- Pode haver aumento do efeito de: metotrexato, benzodiazepínicos, fluoxetina, propranolol, fenitoína, cilostazol, amiodarona, carbamazepina, digoxina, varfarina, dissulfiram.
- Pode ocorrer diminuição de efeito de atazanavir, indinavir, itraconazol, cetoconazol e ferro.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 32, 36]

- Absorção: rápida, mas diminuída pela presença de alimentos.
- Início de ação: 1 hora.
- Tempo para pico de efeito: 2 horas.
- Duração de ação: 72 horas.
- Meia-vida de eliminação: 0,5 a 1 hora.

Orientações aos pacientes [29, 30, 32, 36]

- Orientar para a ingestão das cápsulas com estômago vazio, 30 minutos antes de uma refeição (preferencialmente café da manhã), devendo ser engolidas intactas.
- Ensinar que, para pacientes com dificuldade de deglutição, as cápsulas podem ser abertas imediatamente antes da administração e os grânulos intactos misturados com pequena quantidade de purê de maçã ou bebida ácida, como suco de laranja ou iogurte. Os grânulos não devem ser mastigados nem misturados com leite.
- Alertar que não deve ser utilizado para alívio imediato de ardência epigás- trica, pois pode levar 1 a 4 dias para alcançar o efeito completo. Antiácidos podem ser administrados concomitantemente.
- Reforçar a necessidade de evitar o uso de bebida alcoólica.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

- Armazenar entre 15 e 30 °C (cápsulas).
- O omeprazol é rapidamente degradado em meio ácido, apresenta estabilidade aceitável em condições alcalinas.

9.2 ANTIMICROBIANOS (ERRADICAÇÃO DE HELICOBACTER PYLORI) AMOXICILINA + CLARITROMICINA E METRONIDAZOL + CLARITROMICINA

são esquemas de antimicrobianos destinados à erradicação do H. pylori em pacientes com úlcera péptica secundária ao microorganismo. A erradicação do microorganismo é definida por sua ausência (investigada por técnica sensível) quatro semanas após o término do tratamento. Tendo sido atingida, as taxas de re-infecção são pequenas, sendo durável o benefício alcançado. Os esquemas terapêuticos de importância clínica devem atingir taxas de erradicação de no mínimo 80% e apresentar baixa indução de resistência microbiana, sem acarretar efeitos adversos importantes[390]. Para tanto, utiliza-se a combinação de dois ou mais antibióticos, uma vez que a monoterapia antimicrobiana induziu altos níveis de resistência bacteriana. Revisão Cochrane[391] evidenciou que a erradicação foi superior ao tratamento antisecretor na cicatrização de úlceras duodenais, mas não houve diferenças significativas na cicatrização de úlceras gástricas. Na prevenção de recorrência de úlceras duodenal e gástrica, a erradicação não superou o tratamento de manutenção com anti-secretores, mas foi mais eficaz que o não-tratamento. Constitui esquema de primeira linha a combinação tríplice de amoxicilina ou metronidazol, claritromicina e omeprazol ou ranitidina,

administrada por uma a duas semanas[392]. A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns dos antimicrobianos usados, pelo que omeprazol é fármaco coadjuvante nos esquemas de erradicação. Com os esquemas propostos, os níveis de erradicação ficaram acima de 90%[205]. Falha na erradicação geralmente indica resistência microbiana, sendo mais comum com metronidazol e claritromicina do que com amoxicilina[29].A associação de amoxicilina e claritromicina é a mais comumente preconizada para a terapia inicial, pela simplificação na administração, redução de efeitos indesejáveis e menor custo total, aumentando a adesão ao tratamento.

AMOXICILINA
(ver página 63)

CLARITROMICINA
(ver página 85)

METRONIDAZOL
(ver página 91)

9.3 ANTIEMÉTICOS E AGENTES PROCINÉTICOS

A ocorrência de episódio de vômito não requer obrigatória terapia antiemética, pois pode ser autolimitado e até resolutivo de alguma agressão externa. Recorre-se a antieméticos quando, além do desconforto, podem ocorrer complicações sistêmicas, como desidratação, alcalose hipoclorêmica e pneumonia aspirativa, dentre outras. Sempre que possível, a abordagem terapêutica deve ser direcionada ao fator causal, pois a correção do mesmo pode ser suficiente para a reversão do quadro, prescindindo-se dos antieméticos. Isso adquire importância quando se considera que esses agentes são apenas sintomáticos e sua toxicidade pode ser bastante acentuada[393].

Metoclopramida alia sua ação antidopaminérgica central à estimulação da motilidade gastrintestinal, com aceleração do esvaziamento gástrico. Em altas doses, também tem atividade anti-serotoninérgica que contribui para seu efeito antiemético. Aumenta a pressão do esfíncter esofágico inferior, diminuindo regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico. Há grande preocupação no controle de náusea e vômito induzidos por gastrenterite em crianças e adolescentes com metoclopramida. Em revisão Cochrane[394] de três estudos, ondansetrona foi superior à metoclopramida na supressão do vômito em 24 horas e ambos os fármacos superaram o placebo. Houve considerável aumento na incidência de diarréia com ondansetrona e metoclopramida. Os autores consideraram insuficientes as evidências para atestar um real benefício. Como agente prócinético, metoclopramida foi compara-

da a domperidona em 93 pacientes diabéticos insulino-dependentes com sintomas de gastroparesia, havendo similar redução nos escores de diferentes sintomas (náusea, vômito, saciedade precoce e "indigestão/gases"). Contudo, efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central foram significativamente mais freqüentes no grupo metoclopramida[395].

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA

Fabiana Wahl Hennigen

ATC/DDD

- A03FA01/30 mg

Apresentações

- Comprimido 10 mg.
- Solução injetável 5 mg/mL (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Solução oral 4 mg/mL.

Indicações [8, 28-30, 32, 36]

- Antiemético e agente procinético, usado sintomaticamente em náusea e vômito, doença do refluxo gastresofágico e estase da gastroparesia diabética.

Contra-indicações [8,28-30,32,35,36]

- Hipersensibilidade à metoclopramida.
- Hemorragia, obstrução mecânica ou perfuração gastrintestinal.
- Feocromocitoma.
- Epilepsia e outros distúrbios convulsivos.
- Uso concomitante de fármacos com efeitos extrapiramidais.

Precauções [8,28-30, 32, 36]

- Pacientes com doença de Parkinson, prejuízo da habilidade mental e/ou física.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Cirrose (ver anexo 8).
- Depressão.
- Discinesia tardia.
- Insuficiência renal (ver anexo 9).
- Idosos apresentam maior freqüência de reações extrapiramidais, como parkinsonismo e discinesia tardia.
- Usar com cautela em crianças e adultos jovens, pois esses apresentam maior incidência de reações extrapiramidais, especialmente reações distônicas.
- Maior risco de metemoglobinemia com o uso em neonatos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação (ver anexo 7).

Esquemas de administração [28-30, 32, 35, 36]

Adultos

Náusea e vômito

- Infusão intravenosa: 1 a 2 mg/kg, conforme o potencial emético do antineoplásico, 30 minutos antes da administração do fármaco, repetindo a cada 2 a 4 horas, por no máximo 4 a 5 administrações diárias.

Doença do refluxo gastresofágico

- 10 a 15 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por até 12 semanas.

Gastroparesia diabética

- Oral: 10 mg, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por 2 a 8 semanas.
- Intramuscular ou intravenosa: 10 mg, 30 minutos antes cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por até 10 dias.

Idosos

Doença do refluxo gastresofágico

- 5 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia. A dose pode ser aumentada para 10 mg, 4 vezes/dia, se resposta não for obtida.

Gastroparesia diabética

- 5 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, por 2 a 8 semanas. Se necessário, aumentar para doses de 10 mg.

Crianças

Náusea e vômito

- Neonatos: 100 µg/kg, a cada 6 a 8 horas (vias oral ou intravenosa).
- 1 mês a 1 ano (até 10 kg): 100 µg/kg (máximo de 1 mg), 2 vezes ao dia.
- 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 1 mg, 2 a 3 vezes/dia.
- 3 a 5 anos (15 a 19 kg): 2 mg, 2 a 3 vezes/dia.
- 5 a 9 anos (20 a 29 kg): 2,5 mg, 3 vezes/dia.
- 9 a 18 anos (30 a 60 kg): 5 mg, 3 vezes/dia.
- 15 a 18 anos (acima de 60 kg): 10 mg, 3 vezes/dia.
- A dose diária não deve exceder a 500 µg/kg.

Para doença do refluxo gastresofágico

- 0,1 a 0,2 mg/kg/dose, por via oral, até 4 vezes ao dia, por 12 semanas.

Administração

- A injeção intravenosa deve ser realizada lentamente por 1 a 2 minutos, pois a administração rápida é associada com ansiedade e agitação transitórias, mas intensas, seguidas por sonolência.
- A infusão intravenosa deve ser realizada por um período não inferior a 15 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30, 32, 36]

- Absorção: rápida e quase completa.
- Início de ação: oral: 0,5 a 1 hora; intramuscular: 10 a 15 minutos; intravenosa: 1 a 3 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 6 horas.
- Duração da ação: oral: 1 a 2 horas; intravenosa: 3 horas, após dose única.

Reações adversas [8, 28-30, 32, 36]

- Reações extrapiramidais (34%) ocorrem com maior freqüência em crianças e adultos com menos de 20 anos e após administração intravenosa de altas doses do fármaco. Inquietação, confusão, insônia, cefaléia e fadiga.
- Disritmia cardíaca reversível (torsades de pointes), bloqueio atrioventricular, hipertensão ou hipotensão, taquicardia.
- Mastodínia, hiperprolactinemia.
- Depressão.
- Diarréia.

Interações medicamentosas [30]

- Agentes anticolinérgicos antagonizam as ações de metoclopramida.
- Álcool pode aumentar os efeitos depressores sobre SNC.
- Metoclopramida pode aumentar o efeito de: analgésicos (depressão do SNC), antipsicóticos (efeitos extrapiramidais), linezolida (risco de síndrome serotoninérgica), tiopental (efeito hipnótico) ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesias), sertralina (efeitos extrapiramidais), levodopa (efeitos extrapiramidais), mivacúrio e suxametônio (bloqueio neuromuscular prolongado), tacrolimo (toxicidade).

- Pode haver diminuição do efeito da digoxina.
- Dexametasona apresenta sinergismo com o efeito antinauseante e antiemético de metoclopramida, sendo a associação empregada em muitas condições.

Orientações aos pacientes [29, 30, 32, 36]

- Orientar para ingerir 30 minutos antes das refeições e antes de dormir.
- Alertar para a possibilidade de prejudicar a habilidade para realizar atividades que requeiram atenção e coordenação motora.
- Reforçar para a necessidade de evitar o uso de bebida alcoólica e outros depressores do SNC.
- Alertar para a possibilidade de surgirem tremores, rigidez e outros sinais de transtorno extrapiramidal, especialmente em crianças e idosos.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 32, 36]

- Armazenar à temperatura entre 20 e 25 °C. É fotossensível e deve ser protegida da luz.
- Pode ser diluída em 50 mL de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%, solução glicofisiológica, solução de Ringer ou Ringer lactato.
- Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 48 horas, à temperatura ambiente, protegido da luz, ou por até 24 horas quando não protegido da luz.

10.

Medicamentos que atuam sobre o sistema respiratório

Lenita Wannmacher

10.1 ANTIASMÁTICOS

Antiasmáticos são medicamentos diversificados que intentam o controle da asma brônquica. São usados em crise de asma para minimizar sintomas e melhorar função respiratória e, fora da crise, para prevenir exacerbações e recorrência das crises. Com o tratamento, os pacientes tornam-se produtivos, reassumem sua qualidade de vida e readquirem função pulmonar próxima do normal[396]. A escolha dos medicamentos relaciona-se com o tipo de asma apresentado pelo paciente (asma leve intermitente ou persistente, asma moderada intermitente ou persistente, asma grave e asma aguda), as expectativas e objetivos individuais dos pacientes em relação à doença e o grau de comprometimento da função pulmonar. É necessário balancear efeitos adversos potenciais e a inconveniência de usar cronicamente medicamentos com o controle desejado. As duas grandes classes de antiasmáticos são broncodilatadores e anti-inflamatórios.

Dentre os primeiros, encontram-se agonistas beta-2 adrenérgicos e brometo de ipratrópio. Agonistas beta-2 de ação intermediária podem ser usados em monoterapia, exclusivamente durante as crises de asma leve intermitente. Revisão sistemática Cochrane concluiu que não há vantagens com uso contínuo[397]. São também associados a outros medicamentos nas crises dos outros tipos de asma. Agonistas beta-2 de longa ação só devem ser usados em pacientes não-responsivos à terapia inicial, junto com doses baixas a moderadas de corticóides de inalação. Existe preocupação com o papel dos agonistas de longa ação, tendo em vista os resultados de um estudo398 e metanálise[399] que mostraram aumento de exacerbações e mortes em pacientes que tomavam salmeterol e formoterol. Não houve aumento das taxas de morte em subgrupo de pacientes com concomitante uso de corticóides inalados[400].

Os segundos compreendem diferentes corticosteróides, geralmente os mais eficazes agentes para tratamento regular da asma crônica em adultos[396]. Dá-se preferência aos de inalação pela rapidez de chegada ao sítio-alvo e a menor incidência de efeitos adversos sistêmicos. Na maioria dos casos, doses baixas a moderadas são eficazes[401]. Em asma grave, exigem-se doses maiores. Os dois fármacos mais comumente empregados – beclometasona e budesonida – mostram efeitos equivalentes com a mesma dose e fluticasona, com metade da dose, mostra discreto benefício e mais alta incidência de rouquidão[402]. Em pacientes com rinite coexistente, a combinação de corticóide inalado e esteróide nasal determina melhor controle da asma[403]. Em crianças, corticosteróides de inalação, embora seguros nas doses recomendadas, podem causar supressão adrenal com concentrações mais altas[404].

Beclometasona é corticóide usado por via respiratória, supostamente com menores efeitos sistêmicos. Está indicado no tratamento de manutenção da asma moderada. Não deve ser usado nas crises. Na asma persistente, leve e moderada, recomendam-se doses baixas de corticóide[405, 406]. Atualmente acredita-se que o uso em crianças não determina déficit permanente na estatura e no desenvolvimento físico. No entanto, doses mais altas podem causar supressão adrenal com os efeitos adversos conseqüentes[404].

Prednisolona, em forma líquida, é alternativa para tratamento em crianças, já que só existe forma sólida de prednisona.

Prednisona é corticóide sistêmico de ação intermediária que propicia administração diária matinal ou em dias alternados, com menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Tem indicação em pacientes refratá-

rios a corticóides de inalação. Outra possibilidade é iniciar prontamente com corticóides sistêmicos, especialmente frente a sinais de deterioração espirométrica ou clínica. Visando evitar efeitos adversos, planeja-se o uso de doses supressivas plenas por poucos dias, passando à manutenção com doses altas de corticóide por inalação. Pode ser administada em asma aguda, mostrando igual eficácia à dos corticóides intravenosos. Revisão sistemática[407] de doze estudos controlados por placebo mostrou que uso de corticóide sistêmico na primeira hora de atendimento na emergência diminui significativamente a taxa de admissão hospitalar, com NNT de oito pacientes, sendo o benefício mais pronunciado nos pacientes sem corticoterapia prévia e naqueles com asma mais grave. Terapia oral em crianças foi particularmente eficaz[408].

Salbutamol é broncodilatador com definida eficácia quando usado por via respiratória, quer sob forma de aerossol ou como solução para inalação. Por ser adrenérgico beta-2 seletivo, teoricamente não induz estimulação cardíaca, desde que os intervalos entre administrações sejam corretamente observados. Constitui, bem como os demais agonistas simpaticomiméticos beta-2 por inalação, a primeira opção para alívio de crises instaladas em todos os estágios da asma, por ter rápido início de ação (até 30 minutos). Uso para alívio de crise de dispnéia ou tosse é a única terapia recomendada para casos de asma leve intermitente[405, 409]. Nestes casos, os representantes mais indicados têm duração de ação intermediária e eficácia similar[410]. A avaliação da associação de ipratrópio a salbutamol versus salbutamol sozinho em exacerbação de asma leve e moderada em crianças mostrou que os parâmetros de função respiratória foram melhores com a associação[411].

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA

Maurício Fábio Gomes

ATC/DDD

• R03BA01/0,8 mg

Apresentação

• Pó, solução inalante ou aerossol 50 microgramas/dose e 200 microgramas/dose.

Indicações [8, 28, 30]

• Asma (broncoespasmo) crônica: leve intermitente e persistente, e moderada.

Contra-indicações [29, 30]

• Asma aguda.
• Hipersensibilidade a beclometasona e constituintes das formulações.

Precauções [8, 28-30]

• Cautela em pacientes com tuberculose ativa ou latente; glaucoma; hipotiroidismo; osteoporose; cirrose; infecções virais (varicela, sarampo, herpes simples ocular), fúngicas e bacterianas.
• Cautela em pacientes recebendo corticoterapia sistêmica.
• Crianças com menos de 12 anos não devem receber inalação por pó.
• Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).
• Crianças cujas mães utilizaram doses substanciais de beclometasona durante a gravidez devem ser monitoradas no pós-parto para sinais de hipoadrenalismo.

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultos

Asma leve

- 200 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 6-12 horas.

Asma moderada

- 200-400 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 6-12 horas.

Crianças

Asma leve

- 50 a 100 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 12 horas.
- Não se recomenda uso de doses mais altas em crianças.

Administração

- A demonstração da técnica de uso é necessária.
- Agitar o frasco antes da administração. O bocal é colocado a 3 a 4 cm dos lábios; o paciente expira profundamente; o jato do aerossol é emitido no início da inspiração, mantendo a boca aberta; e a respiração é sustada por 10 segundos, permitindo que as partículas progridam até os bronquíolos terminais.
- Considerar o uso de espaçador para crianças com menos de 8 anos de idade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Absorção rápida por pulmões e trato gastrintestinal.
- Cerca de 61 a 90% da dose que chega ao pulmão alcança a circulação sistêmica.
- A porção da dose que é absorvida no trato gastrintestinal alcança minimamente a circulação sistêmica, devido ao efeito de primeira passagem pelo fígado.
- Quando administrada sem espaçador, somente 10 a 25% da dose da formulação em aerossol são depositados nas vias aéreas.
- A resposta inicial ao tratamento da asma se dá em 1 a 4 semanas.
- A maior parte da beclometasona absorvida sistemicamente é excretada nas fezes.
- Meia-vida de eliminação: 3 horas.

Efeitos adversos [8, 28, 30]

- Candidíase orofaringeana; tosse e rouquidão (usualmente em altas doses).
- Supressão adrenal (com uso de altas doses).
- Broncoespasmo paradoxal (pode requerer interrupção e terapia alternativa).
- Urticária, erupções cutâneas, angioedema.
- Ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais, enxaqueca.

Interações medicamentosas [29]

- É incomum a ocorrência de interações medicamentosas significantes em doses usuais de corticosteróides inalados. O uso de agonistas beta-2 adrenérgicos em doses fixas melhora a resposta ao corticóide inalatório.

Orientações ao paciente [29]

- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Alertar que o enxágüe bucal após administração e o uso de espaçador reduzem o risco de candidíase oral, rouquidão e disfonia.
- Alertar que o uso de espaçador nas formas aerossol favorece a ação do medicamento e reduz efeitos adversos.
- Orientar para não interromper o uso abruptamente, devido aos riscos de efeitos adversos importantes.
- Orientar para notificar a falta de resposta ao tratamento, para possível ajuste de dose.
- Orientar para a realização periódica de manutenção e limpeza dos artefatos.

Aspectos farmacêuticos [29, 30]

- Estocar as formas aerossol a temperaturas entre 15 e 30 ºC, sendo 25 ºC a temperatura ótima. Há risco de explosão do frasco aerossol quando exposto a temperaturas acima de 50 ºC.
- Orientação e treinamento adequado de uso, manutenção e limpeza das formas inalatórias de beclometasona devem ser dados no momento da dispensação.
- As cápsulas com pó de beclometasona devem ser estocadas em frascos bem fe-

chados, a temperaturas entre 15 e 30 ºC e protegidas da umidade. O frasco deve ser aberto e a cápsula inserida no dispensador somente no momento do uso.
- Valores laboratoriais de glicose sérica ou urinária, leucograma e osteocalcina sérica podem ser modificados pelo uso de corticosteróides inalados.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 43)

PREDNISONA

(ver página 45)

SULFATO DE SALBUTAMOL

Maurício Fábio Gomes

ATC/DDD

- R03CC02/12 mg (solução oral); 0,8 mg (aerossol)

Apresentações

- Aerossol 100 microgramas/dose.
- Solução inalante 5 mg/mL.
- Solução injetável 0,5 mg/mL.

Indicações [8, 28, 29, 31, 412-414]

- Asma (broncoespasmo) aguda.
- Asma (broncoespasmo) crônica: leve intermitente e leve persistente, moderada e grave.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contra-indicações [8, 29, 30, 415]

- Hipersensibilidade ao sulfato de salbutamol ou aos seus componentes.

Precauções [8, 28, 30]

- Em pacientes com: epilepsia; hipertireoidismo; doenças cardiovasculares (cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, arritmias, suscetibilidade a prolongamento do intervalo QT, hipertensão arterial não controlada); diabetes melito (risco de cetoacidose); hipocalemia (pode ocorrer agravamento da hipocalemia).
- Não diluir em água destilada porque esta pode desencadear broncoconstrição.
- Em gestantes, uso injetável traz potenciais riscos cardiovasculares.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).

Esquemas de administração [30, 31, 412-414]

Adultos

Asma aguda

- 250 a 500 microgramas, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas, enquanto durar a crise; ou 100-200 microgramas, por via intravenosa (injeção lenta ou infusão a 5 microgramas/minuto), repetida a cada 15 minutos, até 2 vezes, se necessário.
- 250 microgramas (0,5 mL ou 10 gotas) de solução inalante, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por via respiratória, repetidos a cada 20 a 30 minutos, até a obtenção de melhora.

Asma leve intermitente ou persistente
- 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos do aerossol), por via respiratória, por demanda ou a cada 4 a 6 horas ou 250 microgramas (solução inalante), por via respiratória, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por demanda ou a cada 4 a 6 horas.

Asma moderada
- Nebulização de sulfato de salbutamol 2,5 mg combinado com brometo de ipratrópio 0,5 mg, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a 15 minutos; seguida da mesma dose de sulfato de salbutamol, dada em 2 vezes, a cada 20 minutos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- Nebulização com 2,5 a 5 mg (10 a 20 gotas) de sulfato de salbutamol combinados com 0,5 mg (40 gotas) de brometo de ipratrópio, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a 15 minutos, a cada 6 horas.

Crianças

Asma aguda
- 3 a 5 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 12 horas.
- 250 microgramas/kg de solução inalante, diluídos em 3 mL de salina estéril, por via respiratória, repetidos a cada 20-30 minutos, até a melhora do quadro.

Asma leve intermitente ou persistente
- Crianças acima de 4 anos: 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos do aerossol), por via respiratória, por demanda ou a cada 4-6 horas ou 250 microgramas (solução inalante), por via respiratória, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por demanda ou a cada 4 a 6 horas.
- Crianças com menos de 4 anos: 100 a 150 microgramas de solução inalante, diluídos em 3 mL de salina estéril, a cada 4 a 6 horas.

Asma moderada
- Nebulização com sulfato de salbutamol 0,15 mg/kg combinado com brometo de ipratrópio 0,25 mg, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a 15 minutos; seguida da mesma dose de sulfato de salbutamol, dada em 2 vezes, a cada 20 minutos.

Asma grave
- Crianças acima de 18 meses: dose de 2,5 mg de salbutamol por solução inalante, repetida até 4 vezes ao dia, podendo ser aumentada até 5 mg.
- Avaliação médica da efetividade é absolutamente necessária, uma vez que tratamento alternativo pode vir a ser considerado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]
- Absorção ocorre por via oral ou respiratória.
- Latência por via respiratória: até 5 minutos.
- Duração de efeito por via respiratória: 4 a 6 horas.

Efeitos adversos [30]
- Palpitações por taquicardia secundária a vasodilatação.
- Hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperglicemia.
- Tremor, principalmente nas mãos (20%), é o efeito adverso mais freqüente.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (raramente).

Interações medicamentosas [30]
- Inibidores da monoamino oxidase (MAO) aumentam o risco de taquicardia, agitação e hipomania. Monitorar o paciente para efeitos adversos, até duas semanas depois da suspensão do inibidor da MAO.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem reduzir a eficácia de ambos os fármacos. Evitar uso concomitante, especialmente em pacientes com asma grave ou DPOC.

Orientações aos pacientes [29, 30]
- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Explicar que o inalador deve ser agitado antes do uso e conectado ao espaça-

dor, quando necessário; guardar o inalador à temperatura ambiente, evitando calor excessivo ou proximidade com fogo, sob risco de explosão; não perfurar o inalador. Semanalmente lavar muito bem o bocal do inalador e o espaçador com detergente neutro e deixados para secar naturalmente. Alertar para cuidado com os olhos durante a utilização.
- Orientar, para usos ocasionais do inalador, para o armazenamento na geladeira com o bocal bem fechado, e trazido à temperatura ambiente para o uso.
- Alertar para a necessidade de reservar o uso da nebulização a hospitais ou ambulatórios. Utilizar em casa apenas se houver pessoa capacitada e treinada para diluição correta do medicamento.

Aspectos farmacêuticos[29-31, 415]
- O aerossol sem clorofluorcarbono como propelente deve ser estocado em temperaturas entre 15 e 25 ºC, livre de umidade; não expor o inalador de sulfato de salbutamol a altas temperaturas (aproximadamente 50 ºC).
- A solução inalante deve ser estocada entre 2 e 25 ºC; manter livre de luz direta.
- A solução injetável de sulfato de salbutamol deve ser estocada a temperaturas entre 15 e 30 ºC e protegida da luz.
- A solução para infusão deve ser preparada a partir da diluição de uma ampola (0,5 mg/mL) de sulfato de salbutamol em 500 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, permanecendo estável por 24 horas em temperatura ambiente.
- O sulfato de salbutamol é incompatível com ampicilina sódica, dimenidrinato e pantoprazol sódico.

11.

Medicamentos que atuam sobre o sistema endócrino e reprodutor

Lenita Wannmacher

11.1 ADJUVANTES

Propranolol é empregado paliativamente no tratamento do hipertireoidis mo, objetivando melhorar rapidamente sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Sem efeito sobre secreção dos hormônios tireoidianos, tamanho do bócio ou atividade imunológica, não deve ser usado como única escolha, a não ser por curtos períodos até o emprego de iodo radioativo ou cirurgia. Em casos de hipertireoidismo com taquicardia associada à insuficiência cardíaca, determina melhora do quadro hemodinâmico. Propranolol, metoprolol, atenolol e nadolol podem ser utilizados, havendo melhor adesão com nadolol (80 mg/dia) ou atenolol (50 a 100 mg/dia), já que podem ser administrados em dose única diária. A alternativa mais econômica é o propranolol416. Entretanto, esse uso deve ser criterioso, especialmente nos pacientes com insuficiência cardíaca, pois pode haver risco de exacerbação[417].

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 35)

11.2 INSULINAS E ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Aqui serão discutidos os medicamentos indicados para controle dos quatro subtipos de diabetes melito: tipo 1 (deficiência absoluta de insulina), tipo 2 (resistência à insulina, deficiência relativa de insulina ou defeito de secreção de insulina), tipo 3 (defeitos genéticos da função das células beta-pancreáticas ou da ação de insulina e doenças do pâncreas exócrino) e tipo 4 (diabetes gestacional). Explicitá-los significa ter alvos mais específicos para os tratamentos, com eventuais melhores desfechos[418].

Com o advento de insulina e antibióticos, elevou-se a sobrevivência dos diabéticos a partir do estabelecimento do diagnóstico. Essa maior longevidade levou ao aparecimento de complicações crônicas da doença, subdivididas em macro e microvasculares, imprimindo perfil bem diferente de morbimortalidade. Problemas cardiovasculares e renais tornaram-se as causas mais freqüentes de morte. Cegueira e amputação de membros inferiores passaram a determinar a invalidez de muitos pacientes. Por isso, o enfoque contemporâneo não se reduz ao controle glicêmico para obtenção de melhoria dos distúrbios metabólicos que caracterizam a doença. Ao contrário, estende-se à prevenção primária e secundária das complicações da doença, avaliando também o diabetes como importante fator de risco para doença cardiovascular. Assim, os desfechos atuais de real interesse compreendem: sobrevida, qualidade de vida, resultados agudos (sobre sintomas, hiperglicemia, cetoacidose, coma hiperosmolar), prevenção e redução na progressão de complicações clínicas de longo prazo (retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica), minimização de efeitos adversos (hipoglicemia e ganho de peso), além do impacto físico, emocional e social da doença e do tratamento para o indivíduo e sua família. Para alcançar tais resultados, manejam-se dieta, atividade física, esquemas flexíveis de admi-

nistração diária de insulina e/ou uso de antidiabéticos orais para obter concentrações séricas de glicose tão próximas quanto possível das encontradas em não-diabéticos. Dieta e exercício físico regular são recomendados pelo menos por três meses antes da instalação de terapia medicamentosa em diabetes tipo 2419. As insulinas têm definido benefício em diferentes tipos de diabetes, enquanto sulfoniluréias de segunda geração são os medicamentos de escolha no tratamento de diabetes tipo 2, mostrando benefício definido em comparação a sulfoniluréias mais antigas420. Metformina é a biguanida indicada no tratamento de obesos com diabetes tipo 2, mostrando benefício definidos nesta condição[420]. Outros antidiabéticos orais são considerados coadjuvantes, até porque ainda faltam estudos que privilegiem efeitos de longo prazo e desfechos primordiais[419].

Insulina humana NPH e insulina humana regular. É indiscutível o benefício advindo do uso de insulina nos diferentes tipos de diabetes. Em diabetes tipo 1 é o medicamento que repõe a deficiência absoluta do hormônio endógeno. No de tipo 2, é usada quando dieta e antidiabéticos orais não foram suficientes para o controle da glicemia e, de maneira transitória, em gravidez, lactação e condições de estresse (cirurgias, traumas). A insulina regular ou cristalina, de rápida ação, está indicada em cetoacidose, gravidez e trabalho de parto, situações emergenciais, em combinação com insulinas de ação intermediária ou prolongada, em bombas de infusão subcutânea e em tratamento tipo bolus antes das refeições. A insulina isófana (nph), de ação intermediária, é usada em tratamento de manutenção para controle glicêmico basal.

No estudo dcct[406] que avaliou pacientes com diabetes tipo 1, insulina (3 ou mais injeções diárias ou bomba de infusão) mostrou definido benefício em prevenção primária e secundária de complicações microvasculares e macrovasculares. No ukpds 33407, realizado em pacientes com diabetes tipo 2, a insulina em regime intensivo causou a mesma proteção que sulfoniluréias. A partir de então, mais pessoas passaram a usar insulina quando o tratamento oral se mostrava insuficiente, apesar de tal alternativa aumentar a freqüência de hipoglicemia e o ganho de peso. Em outros estudos comparativos, insulina como tratamento inicial não mostrou vantagem sobre tratamento oral. Nos diabéticos de tipo 2, os dados obtidos com a infusão subcutânea contínua de insulina são muito limitados para permitir a adoção da conduta na prática médica[405]. Formulações de insulina, métodos e vias de administração e esquemas de tratamento constituem os aspectos que mudaram mais modernamente[408]. Todas as formulações de insulina humana são consideradas essenciais para permitir flexibilidade de administração e pelo menor índice de alergenicidade.

Glibenclamida e **gliclazida**. As sulfoniluréias de segunda geração apresentam o mesmo mecanismo de ação e, conseqüentemente os mesmos efeitos. Destinam-se ao tratamento do diabetes tipo 2, sendo primeira escolha quando há perda de peso e níveis glicêmicos mais elevados, indicando secreção deficiente de insulina. Sua eficácia no controle de sintomas é incontestável. Algumas sulfoniluréias (clorpropamida, glipizida e glibenclamida) mostraram-se tão eficazes quanto insulina em reduzir risco de complicações microvasculares em diabetes tipo 2421. Nesse estudo, sulfoniluréias não aumentaram taxas de infarto do miocárdio ou morte relacionada ao diabetes. Seus autores indicaram glibenclamida no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2, entre 25 e 65 anos, sem sobrepeso. Porém, em obesos, sulfoniluréias e insulina não superaram os resultados da dieta na redução de desfe-

chos maiores[422]. Todos os representantes têm eficácia e toxicidade similares. Sua farmacocinética também é similar: todos se metabolizam no fígado e os metabólitos se excretam pelo rim. Embora tenham meias vidas curtas (3 a 5 horas), os efeitos hipoglicêmicos perduram por 12-24 horas, permitindo uma administração diária. Portanto, são praticamente intercambiáveis, preferindo-se glibenclamida por ser mais testada. No entanto, esta, comparativamente à gliclazida, associa-se a maior risco de hipoglicemia, sobretudo em idosos[423]. Estudo[424] analisou a substituição de glibenclamida por gliclazida em pacientes hospitalizados com diabetes tipo 2. Ambos os grupos mostraram efeitos similares sobre os níveis glicêmicos em três dias (P = 0,14), porém, ao fim de seis dias, os valores médios foram menores no grupo glibenclamida versus o grupo gliclazida (P = 0,01). A ocorrência de eventos hipoglicêmicos não foi medida. A redução do risco de hipoglicemia é atribuída à mais curta duração de gliclazida[425, 426]. Em estudo de coorte[427], determinou-se a mortalidade de diabéticos tipo 2 em tratamento com diferentes sulfoniluréias associadas a metformina por 3 anos. A combinação com glibenclamida associou-se a signi- ficativamente maior mortalidade anual (8,7%) do que a com gliclazida (2,1%; P = 0,001). Na mesma coorte, após cerca de 5 anos de seguimento em média, 33 e 11 mortes ocorreram, respectivamente, nos grupos de glibenclamida e gliclazida (P < 0,05). Também mais alta incidência de eventos cardíacos se associou a tratamento com glibenclamida, mas somente em pacientes com cardiopatia isquêmica prévia[428].

Metformina é representante das biguanidas e constitui a primeira escolha no tratamento de obesos com diabetes tipo 2, no qual a resistência à insulina é o fator preponderante. Em revisão sistemática[420] que comparou metformina a dieta isolada ou placebo, o medicamento reduziu a hemoglobina glicosilada. Não houve diferença significativa no peso médio dos participantes dos três grupos. Em obesos, metformina, usada para obter controle intensivo de glicemia, mostrou-se significativamente melhor em reduzir eventos macrovasculares associados a diabetes (32%), morte por diabetes (42%) e mortalidade geral (36%) do que insulina ou sulfoniluréias em diabetes tipo 2[429]. Associou-se com perda de peso, e os eventos hipoglicêmicos não diferiram entre os grupos com metformina versus dieta isolada. Assim, metformina é considerada como primeira escolha em obesos (IMC > 30) com diabetes tipo 2. Revisão Cochrane[430] analisou 29 estudos que incluíram 5.259 obesos ou com sobrepeso, comparando monoterapia com metformina a outras estratégias antidiabéticas. Em pacientes obesos, metformina mostrou maior benefício que sulfoniluréias ou insulina para desfechos relacionados a diabetes (P = 0,009) e mortalidade de todas as causas (P = 0,03). Benefício significativo também se evidenciou sobre controle glicêmico, peso corporal, dislipidemia e pressão arterial diastólica. Sulfoniluréias, inibidores da alfa-glicosidase, tiazolidinodionas, meglitinidas, insulina e dieta apresentaram menor benefício sobre controle de glicemia, peso corporal e níveis lipídicos que metformina. Acidose lática é considerada um evento raro, desde que se respeitem contra-indicações, tais como insuficiências renal e hepática, história prévia de acidose lática de qualquer causa, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica. Revisão Cochrane[431] de 206 estudos comparativos e de coorte não encontrou casos fatais e não-fatais de acidose lática em 47.846 pacientes-ano sob uso de metformina ou em 38.221 pacientes-ano em grupo controle. Não há evidência consistente de que metformina se associe a risco aumentado de acidose lática e níveis elevados de lactato comparativamente a outros tratamentos antidiabéticos.

CLORIDRATO DE METFORMINA

Karen Luise Lang

ATC/DDD

- A10BA02/2000 mg

Apresentação

- Comprimidos de 500 (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Comprimidos de 850 mg.

Indicação [8, 31]

- Tratamento do diabetes melito tipo 2 em pacientes obesos.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Cetoacidose.
- Insuficiência renal (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL).
- Administração concomitante com contrastes radiológicos iodados.
- Anestesia geral.
- Alcoolismo.
- Hipersensibilidade à metformina.
- Diabetes gestacional.

Precauções [8, 28, 30]

- Avaliar a função renal antes do início do tratamento e uma a duas vezes durante o ano.
- Em idosos, especialmente acima de 80 anos, aumenta o risco de acidose lática pela redução da função renal.
- Cautela com condições que elevam o risco de acidose lática, como ingestão excessiva de álcool, distúrbios hepáticos (ver anexo 8), hipoxemia, desidratação e septicemia.
- Substituir por insulina durante infecções, cirurgias ou traumas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultos

- Dose inicial: 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, ao desjejum e ao jantar, ou 850 mg, uma vez ao dia. Se necessário, elevar a dose semanalmente, com adição de uma dose, até que se obtenha controle dos níveis de glicose sangüínea ou até que se atinja a dose máxima recomendada de 2.000 mg/dia, fracionada em três administrações (café da manhã, almoço e jantar).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Biodisponibilidade: 50 a 60%. A absorção é retardada na presença de alimentos no estômago.
- Meia-vida: aproximadamente 6 horas.
- Pico de ação: 1 a 3 horas.
- Efeito máximo: 2 semanas.
- Eliminação: 90% em forma ativa pelo rim.

Efeitos adversos [8, 28,30]

- Mais freqüentes: diarréia, flatulência, dor abdominal, indigestão, náuseas, vômitos, anorexia, sabor metálico.
- Menos freqüentes: fotossensibilidade, hepatotoxicidade, prurido, urticária, discrasias sangüíneas, acidose lática.

Interações medicamentosas [30, 31]

- Contrastes radiológicos iodados podem provocar acidose lática e falência renal

aguda. O uso simultâneo com metformina é contra-indicado. O tratamento deve ser temporariamente interrompido em caso de exames radiológicos que envolvam administração intravascular de contrastes radiológicos iodados, podendo ser restabelecido assim que a função renal se normalize.
- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo da glicose, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com metformina e uma fluoroquinolona, devem-se monitorar os níveis de glicose e uma redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Inibidores de monoamina oxidase (MAO) podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando um inibidor da MAO for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de metformina.
- Cefalexina e cimetidina podem elevar as concentrações plasmáticas de metformina pela inibição de sua secreção tubular. Pacientes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de efeitos adversos e o ajuste da dose pode ser necessário.
- Topiramato, quando administrado simultaneamente à metformina, pode alterar a metabolização de ambos os fármacos. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando o topiramato for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de metformina.
- Nifedipino pode aumentar a absorção de metfomina. Sinais de toxicidade devem ser monitorados e uma redução da dose de metformina pode ser necessária.
- Psyllium (nome utilizado em inglês para designar algumas espécies do gênero Plantago; no Brasil, espécies deste gênero são conhecidas como tansagem), melão-de-são-caetano (Momordica charantia), erva-de-são-joão (Hypericum perforatum) e feno-grego (Trigonella foenum-graecum) podem aumentar o risco de hipoglicemia. Os níveis sangüíneos de glicose devem ser monitorados periodicamente.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas de hipoglicemia, como tremores.
- Enalapril pode causar acidose lática e hiperpotassemia. Deve-se evitar o uso concomitante em pacientes com insuficiência renal.
- Pode haver redução da absorção de vitamina B_{12}.

Orientações aos pacientes [29, 30]

- Orientar para administrar com alimentos para reduzir os sintomas gastrintestinais.
- Reforçar a necessidade de evitar a ingestão de bebida alcoólica.
- Ensinar a reconhecer sintomas de acidose lática, como diarréia, hiperventilação, dores ou cãibras musculares, sonolência e cansaço.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

GLIBENCLAMIDA

Karen Luise Lang

ATC/DDD

- A10BB01/10 mg

Apresentação

- Comprimidos de 5 mg.

Sinonímia

- Gliburida.

Indicação [8, 31]

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Cetoacidose.
- Diabetes melito de tipo 1 (dependente de insulina).
- Porfiria.
- Insuficiências hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9) graves.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outras sulfoniluréias.
- Gravidez (ver anexo 6) e lactação (ver anexo 7).

Precauções [8, 28-30]

- Idosos (pelo maior risco de hipoglicemia).
- Pacientes obesos (preferência por metformina).
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração [8, 31, 51]

Adultos

- Dose inicial 2,5 a 5 mg/dia, no café da manhã; elevar a dose em 2,5 a 5 mg/semana até atingir dose de manutenção: 1,25 a 15 mg/dia. Doses acima de 10 mg podem requerer duas administrações.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31]

- Início da ação: 30 minutos.
- Meia-vida: 5 a 10 horas.
- Pico de ação: 2 a 3 horas.

Efeitos adversos [8, 28-30]

- Mais freqüentes: hipoglicemia, particularmente em pacientes idosos, distúrbios gastrintestinais, cefaléia e reações cutâneas, como eritema multiforme, dermatite esfoliativa, prurido e urticária.
- Menos freqüentes: distúrbios hepáticos e reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento, hipoglicemia grave (1,6%), alterações hematológicas.

Interações medicamentosas [30, 31]

- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com glibenclamida, devem-se monitorar níveis de glicose, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Genfibrozila, sulfametoxazol e anti-inflamatórios não-esteróides podem causar hipoglicemia. Os níveis de glicemia devem ser monitorados, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Psyllium (Plantago spp.), melão-de-são-caetano (Momordica charantia), erva-de-são-joão (Hypericum perforatum) e feno-grego (Trigonella foenum- graecum) podem aumentar o risco de hipoglicemia.
- Voriconazol pode elevar as concentrações plasmáticas de glibenclamida pela inibição do seu metabolismo hepático.
- Inibidores de monoamina oxidase podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem.
- Glucomanano pode diminuir a absorção da glibenclamida. É recomendada a administração dos medicamentos em diferentes períodos do dia.
- Rifapentina, rifampicina, clorpromazina e demais fenotiazinas, fenobarbital e demais barbitúricos provocam redução do efeito hipoglicemiante por indução do metabolismo hepático.
- A administração conjunta com varfarina pode potencializar o efeito do anticoagulante, aumentando o risco de hemorragias.

- O uso concomitante com ciclosporina pode elevar a toxicidade do imunossupressor, causando disfunção renal, colestase e parestesia.
- A interação com bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Bloqueadores cardiosseletivos, como atenolol, tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
- Etanol pode provocar hipoglicemia e reação similar à do dissulfiram. Pacientes em terapia com sulfoniluréias devem ser orientados a não ingerir bebidas alcoólicas.

orientações aos pacientes [30, 51]

- Orientar para a administração do medicamento com a primeira refeição do dia.
- Orientar para o caso de esquecimento de uma dose: ingerir assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Alertar para não duplicar a dose.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, tontura, confusão mental) e ingerir um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Notificar se não houver melhora.

Aspectos farmacêuticos [51]

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

GLICLAZIDA

Karen Luise Lang

ATC/DDD

- A10BB09/160 mg

Apresentação

- Comprimido de 80 mg.

Indicação [8, 30, 31]

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contra-indicações [8, 29, 30]

- Diabetes melito tipo 1.
- Cetoacidose.
- Hipersensibilidade ao fármaco e outras sulfoniluréias.
- Porfiria.
- Insuficiências hepática (ver anexo 8) e renal (ver anexo 9) graves.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): C (ver anexo 6).
- Lactação (ver anexo 7).

Precauções [8, 30]

- Idosos (pelo maior risco de hipoglicemia).
- Pacientes obesos (preferência por metformina).

Esquemas de administração [8, 30, 31]

Adultos

- Dose inicial 40 a 80 mg/dia, no café da manhã; ajustar a dose de acordo com a resposta do paciente, até o máximo de 320 mg/dia. Doses acima de 160 mg podem requerer duas administrações.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30, 31]

- Início da ação: 2 a 3 horas.
- Pico de ação: 4 a 6 horas.
- Meia-vida: 10 a 12 horas.
- Metabolismo é preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (80%) e fecal (20%).

Efeitos adversos [8, 29, 30]

- Mais freqüentes: hipoglicemia, particularmente em pacientes idosos, distúrbios gastrintestinais.
- Menos freqüentes: distúrbios hepáticos e reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento, reações cutâneas como *rash* e prurido.

Interações medicamentosas [30, 31]

- Aumento do efeito hipoglicemiante de gliclazida por: esteróides anabolizantes, inibidores da ECA, antiácidos, salicilatos e sulfonamidas.
- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem pode alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com gliclazida, devem-se monitorar os níveis de glicose, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Pode haver diminuição de efeito hipoglicemiante de gliclazida por: betabloqueadores, corticosteróides, diuréticos, etanol, rifampicina.
- Gliclazida pode aumentar o efeito de varfarina e ciclosporina.
- Com etanol, pode ocorrer síndrome tipo dissulfiram (rara).

Orientações aos pacientes [30, 51]

- Orientar para a necessidade de administrar o medicamento com a primeira refeição do dia.
- Orientar para o caso de esquecimento de uma dose: ingerir assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Alertar para não duplicar a dose.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, tontura, confusão mental) e ingerir um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Notificar se não houver melhora.

Aspectos farmacêuticos [51]

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

INSULINA HUMANA NPH E INSULINA HUMANA REGULAR

Karen Luise Lang

ATC/DDD

- NPH – A10AC01/40 UI
- Regular – A10AB01/40 UI

Apresentações

- Suspensão injetável 100 UI/mL (NPH).
- Solução injetável 100 UI/ mL (Regular).

Indicações [30]

- Tratamento de diabetes melito tipo 1.
- Tratamento de diabetes melito tipo 2 em pacientes não controlados com dieta e antidiabéticos orais.
- Tratamento de cetoacidose, coma hiperosmolar e na vigência de cirurgia, infecção ou traumatismo em diabéticos de tipos 1 e 2.

Contra-indicações [28, 30]

- Hipersensibilidade a algum componente da formulação.
- Hipoglicemia.

Precauções [28, 30]

- Redução da dose em insuficiência renal e hepática.

• Condições que reduzem a necessidade de insulina: diarréia, vômitos, hipotiroidismo, insuficiência renal (ver anexo 9) e hepática (ver anexo 8).
• Condições que aumentam a necessidade de insulina: febre, hipertireoidismo, traumas, infecções, cirurgias.
• Monitorização de episódios de hipoglicemia durante exercício físico e longos períodos em jejum.
• Monitorização diária de glicemia.
• Monitorização do potássio sérico.
• Acompanhar o tratamento com dieta adequada.
• Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [51]

Adultos e crianças

Insulina regular (terapia de bolus)
• 0,5 a 1 unidade/kg/dia, por via subcutânea, em doses divididas, 30 minutos, antes das refeições e ao deitar. As doses diárias podem ser acrescidas em 2 a 4 unidades/dia a cada 3 dias, de acordo com a resposta obtida.

Insulina regular (tratamento de cetoacidose)
• 0,1 unidade/kg, em injeção intravenosa, seguida de 0,1 unidade/kg/hora, em infusão intravenosa contínua. A redução ideal da glicemia é de 80 a 100 mg/dL/hora.

Insulina regular (em bomba de infusão contínua)
• Fornecem uma taxa basal de insulina durante todo o dia e doses suplementares (bolus) pré-prandiais.

Insulina NPH (tratamento de manutenção)
• 0,3 a 1,5 U/kg/dia, por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite. Ajustes de 2 a 4 U por dia podem ser feitos, após 2 a 3 dias de observação. Ao alcançar dose de 40 U/dia, é prudente dividi-la em duas injeções diárias.

Adolescentes

Insulina regular (terapia de bolus)
• 0,8 a 1,2 U/kg/dia, por via subcutânea, em doses divididas.

Insulina regular (em bomba de infusão contínua)
• Fornece uma taxa basal de insulina durante todo o dia e doses suplementares (bolus) pré-prandiais.

Administração

• Insulina subcutânea no abdome é absorvida mais rapidamente do que nas coxas; coxas e braços em movimento absorvem insulina mais rapidamente que o abdome.
• As seringas e as agulhas descartáveis podem ser reutilizadas, desde que a agulha e a capa protetora não tenham sido contaminadas. Devem ser mantidas em geladeira e o número de reutilizações, em geral de 7 a 8, depende de a ponta da agulha não se tornar romba, para não aumentar a dor da injeção.
• Antes de iniciar a preparação da injeção, lava-se bem as mãos. O frasco de insulina deve ser retirado previamente da geladeira para evitar injeção fria. O frasco deve ser rolado gentilmente entre as mãos para misturar a suspensão, antes de aspirar o conteúdo.
• Em caso de combinação de dois tipos de insulina, aspirar antes a insulina de ação curta para que o frasco não se contamine com a insulina de ação intermediária (o aspecto da insulina simples deve ser sempre cristalino).
• Antes de iniciar a aplicação da insulina, limpar a pele com algodão embebido em álcool. Introduzir a agulha de injeção subcutânea por completo, em ângulo de 90 graus.
• Antes de injetar, puxar o êmbolo para verificar a presença de sangue (se houver,

reiniciar a aplicação em outro local).
- Mudar o local de aplicação de insulina de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm a cada injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

Insulina regular
- Início de ação: 30 a 60 minutos (via subcutânea); imediato (via intravenosa).
- Pico de ação: 2 a 3 horas.
- Duração de ação: 5 a 8 horas.

Insulina NPH
- Início de ação: 2 a 4 horas.
- Pico de ação: 4 a 12 horas.
- Duração da ação: 18 a 24 horas.

Efeitos adversos 8, 28-30
- Mais freqüentes: hipoglicemia, hipoglicemia grave, hipoglicemia noturna, aumento de peso.
- Menos freqüentes: edema, hipersensibilidade cutânea, reação no local da aplicação.

Interações medicamentosas [30, 31]

- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com insulina e uma fluoroquinolona, devem-se monitorar os níveis de glicose sanguínea e uma redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Inibidores de monoamina oxidase (MAO) podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando um inibidor da MAO for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de insulina.
- Goma guar eleva o risco de hipoglicemia por retardar a absorção de alimentos, reduzindo a intensidade da hiperglicemia pós-prandial. Os níveis de glicose sanguínea devem ser monitorados, bem como sinais e sintomas de hipoglicemia.
- Psyllium (Plantago spp.), melão-de-são-caetano (Momordica charantia), erva-de-são-joão (Hypericum perforatum), ginseng (Panax ginseng) e feno-grego (Trigonella foenum-graecum) podem aumentar o risco de hipoglicemia. Os níveis sangüíneos de glicose devem ser monitorados periodicamente.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas de hipoglicemia; tremores podem ser reduzidos.

Orientações aos pacientes [29]

- Educar para reconhecer sintomas de hipoglicemia, como visão borrada, confusão, frio, fome excessiva, cefaléia, náuseas, entre outros, e a conhecer hábitos que podem resultar em hipoglicemia, como atraso ou esquecimento de uma refeição, exercícios intensos e álcool. Caso ocorram esses sintomas, colocar açúcar entre a gengiva e a bochecha.
- Educar para reconhecer sintomas de hiperglicemia e cetoacidose, como visão borrada, boca e pele secas, náuseas, vômitos, aumento da freqüência e do volume de urina, perda de apetite, entre outros, e a conhecer hábitos e/ou situações que podem resultar em hiperglicemia, como diarréia, febre, infecções e dieta inadequada.
- Orientar quanto à importância da adesão aos esquemas de dieta, exercícios e monitoramento de glicemia e da organização de um esquema de administração que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

11.3 HORMÔNIOS SEXUAIS, ANTAGONISTAS E MEDICAMENTOS RELACIONADOS

11.3.1 PROGESTÓGENO

Medroxiprogesterona é progestógeno usado por via oral em casos de amenorréia secundária e sangramento uterino anormal. Foi utilizado para se contrapor à hiperplasia endometrial determinada por estrógenos isolados na terapia de reposição hormonal, mas a combinação evidenciou mais riscos do que benefícios. Pode ser usado isoladamente para tratar distúrbios vasomotores da menopausa, mostrando-se superior ao placebo e similar ao estrógeno isolado após três meses de tratamento. Não há evidências que comprovem sua eficácia em sintomas urogenitais[434]. Quando usado sem estrógeno, as doses costumam estar acima de 20 mg/dia. Um ensaio clínico comparou medroxiprogesterona oral a tamoxifeno na terapia adjuvante de câncer de mama[433] e de endométrio[434], não encontrando diferenças significativas entre eles. No estudo WHI[435], a associação deste hormônio a estrógenos conjugados associou-se a menor risco de câncer colo-retal. As evidências contemporâneas mostram diferença entre os efeitos danosos sobre metabolismo mineral ósseo e incidência de fraturas causadas por medroxiprogesterona oral e a forma de depósito injetável. Isso é atribuído ao fato do hormônio ser comumente usado em associação a estrógenos que confeririam um efeito protetor[436-438].

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
Karen Luise Lang

ATC/DDD
•G03AC06/1,67 mg

Apresentações
- Comprimidos de 2,5 e 10 mg (não constam na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Solução injetável de 150 mg/mL.

Indicações [8, 28-30]
- Contracepção (injeção trimestral).
- Distúrbios vasomotores da menopausa.
- Endometriose.
- Hemorragias uterinas.
- Amenorréia secundária.

Contra-indicações [28-31]
- Tumores malignos de mama ou em órgãos genitais.
- Hipersensibilidade ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da formulação.
- Disfunções hepáticas.
- Porfiria.
- Tromboembolismo.
- Hemorragias geniturinárias não diagnosticadas.
- Histórico de abortos espontâneos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver anexo 6).

Precauções [28-30]

- Cautela em pacientes com perda de densidade óssea, retenção de fluidos orgânicos, depressão, convulsões, diabetes, hiperlipidemias, histórico de desenvolvimento de tumores de mama, desordens oftálmicas.
- Sinais e sintomas do climatério podem ser mascarados.
- Evitar terapia prolongada com progestógenos.
- Usar com cautela em pacientes com hepatopatia e nefropatia (ver anexo 9).

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultas

Contracepção

- 150 mg, por via intramuscular, nos 7 primeiros dias do ciclo, repetidos a cada 3 meses.
- Após o parto, a administração deve ser realizada no 5º dia posterior ao nascimento ou, em caso de amamentação, após 6 semanas.

Endometriose

- 10 mg, três vezes ao dia, durante 90 dias, iniciando no primeiro dia do ciclo.
  Hemorragias uterinas e amenorréia secundária
- 2,5 a 10 mg, durante 5 a 10 dias, iniciando entre o 16º e o 21º dia do ciclo. Repetir por dois ciclos em hemorragias uterinas não funcionais e por três ciclos em amenorréia secundária.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31]

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas, por via oral; aproximadamente 3 semanas, por via intramuscular.
- Metabolização: preponderantemente hepática.
- Eliminação: preponderantemente renal.
- Meia-vida: 12 a 17 horas (oral) ou 50 dias (intramuscular).

Efeitos adversos [28-30]

- Mais freqüentes: amenorréia, diminuição da massa óssea, maior retardo na volta da fertilidade (forma de depósito).
- Menos freqüentes: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, icterícia, anafilaxia, osteoporose, galactorréia, síndrome de Cushing.

Interações medicamentosas [8, 28, 30]

- Fenitoína, carbamazepina, topiramato, fenobarbital, felbamato, rifampicina e griseofulvina podem induzir a metabolização da medroxiprogesterona administrada por via oral.
- Nevirapina, amprenavir, nelfinavir e ritonavir podem induzir a metabolização da medroxiprogesterona administrada oralmente.
- Alprazolam e ciclosporina podem ter seu risco de toxicidade aumentado pela inibição da metabolização hepática.
- Insulina, glibenclamida, metformina e demais agentes hipoglicemiantes podem ser antagonizados pela medroxiprogesterona.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. Deve-se evitar a administração simultânea.
- Erva-de-são-joão (Hypericum perforatum) pode induzir a metabolização da medroxiprogesterona, com conseqüente redução da concentração plasmática e comprometimento da eficácia. Deve-se evitar a administração simultânea.
- Bosentana pode reduzir a eficácia contraceptiva. Deve-se orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.

Orientações às pacientes [28-30]

- Em caso de esquecimento de uma dose oral, esta deve ser ingerida assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Cuidado para não duplicar a dose.

- Caso o intervalo entre as aplicações da forma injetável ultrapasse 3 meses e 14 dias, a hipótese de gravidez deve ser excluída antes de efetuar a próxima administração, e um método de contracepção alternativo deverá ser utilizado durante os 7 dias posteriores.
- As pacientes devem ser alertadas antes do início do tratamento sobre possíveis irregularidades menstruais e um potencial atraso no retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

11.3.2 CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS

A contracepção é prática amplamente realizada no mundo inteiro. Mesmo assim, há número elevado de gravidezes não-desejadas, metade das quais é eletivamente terminada. O uso típico de métodos contraceptivos reversíveis tem índice de falha de 1,8. Em geral, a falha é motivada por uso imperfeito, e não por inerente ineficácia do método. Altas taxas de suspensão da contracepção provavelmente refletem insatisfação com os métodos disponíveis[439]. As estimativas de falha vêm diminuindo, provavelmente devido a novas abordagens que aumentam a adesão e propiciam maior aceitação pelas usuárias[440]. A escolha do método contraceptivo deve adequar-se às necessidades e condições das pacientes: gravidez proibitiva ou opcional para o casal, relacionamento sexual eventual ou regular, estável ou não, com um ou mais parceiros, desejo de medida contraceptiva de curto ou longo prazo. Idade, condição socioeconômica e cultural, paridade, estado de saúde e adesão são fatores que interessam no aconselhamento[441]. Atualmente, há mais opções contraceptivas do que há alguns anos[442]. Em termos de escolha para contracepção, devem ser incluídos critérios específicos, tais como: eficácia contraceptiva (teórica e de uso), segurança (aceitáveis efeitos adversos), reversibilidade (retorno à fertilidade), conveniência (duração do método, modo de administração, presença de amenorréia ou sangramento similar ao menstrual), prevalência de contra-indicações absolutas (intolerância a um ou mais componentes, osteoporose, trombose venosa profunda, hipertensão arterial etc.), vantagens não-contraceptivas, custo suportável e acesso[443].

Etinilestradiol + levonorgestrel é anticoncepcional oral combinado, monofásico e de segunda geração com eficácia contraceptiva incontestável, mesmo com baixa dosagem estrogênica (inferior a 35 microgramas). Não existem estudos comparativos avaliando a superioridade de compostos de dose baixa (20 microgramas EE) ou ultrabaixa (15 microgramas EE) em desfechos relevantes. Anticoncepcionais de segunda geração apresentam vantagem sobre os de terceira geração, pois esses mostraram o dobro de risco de fenômenos tromboembólicos quando comparados aos primeiros em metanálise de sete estudos[444]. Revisão Cochrane[445] de 21 estudos conclui que há insuficiente evidência para determinar diferença entre contraceptivos monofásicos e trifásicos em relação a eficácia, padrões de sangramento ou taxas de abandono de uso. Por isso seus autores recomendam contraceptivos orais monofásicos como primeira escolha para mulheres que iniciam o uso de anticoncepcionais. Contraceptivos orais combinados também são usados para tratar dismenorréia, embora revisão Cochrane conclua pela inexistência de estudos que comprovem esse benefício[446].

Levonorgestrel é progestógeno usado em contracepção de emergência, ou seja, entre 72 a 120 horas após coito não protegido ou com baixa proteção, para a prevenção de gravidez não desejada[447]. O método tem eficácia inconteste e segurança aceitável. Entre as principais indicações está a relação sexual sem uso de método anticoncepcional, falha conhecida ou presumida do método em uso de rotina, uso inadequado de anticoncepção e abuso sexual. Quando apropriadamente iniciada, até 72 horas depois de coito não protegido, a contracepção de emergência prevenirá 80% de gestações em jovens e mulheres adultas que estão no período fértil e, assim, sob risco de gravidez[448]. Estudos recentes sugerem que não é necessário administrar doses de 0,75 mg de levonorgestrel por comprimido, com intervalo de 12 horas, e que dose única de 1,5 mg tem eficácia semelhante, sem aumento significante de efeitos adversos[448, 449]. Tal procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. Não há evidências de que essa contracepção reduza o uso de outros métodos de contracepção regular e o uso de preservativo[450]. Informações consistentes devem ser fornecidas às mulheres que requerem contracepção de emergência, evitando as preocupações prevalentes que se relacionam ao reinício do sangramento e a novo intercurso logo após o uso do método. Sua dispensação antecipada pode evitar os problemas relacionados ao tempo dispo- nível para que haja eficácia do método após intercurso desprotegido. Revisão Cochrane[451] de oito ensaios randomizados mostrou que a dispensação antecipada não reduziu as taxas de gravidez quando comparada à dispensação concencional, apesar do uso aumentado ou do emprego mais precoce. Também não ocorreram maior freqüência de intercurso desprotegido, menor uso de condons e mudanças dos métodos contraceptivos habituais.

Noretisterona é progestógeno usado como contraceptivo quando os estrógenos são contra-indicados ou durante a amamentação. Quanto ao último aspecto, revisão Cochrane[452] de cinco estudos concluiu haver evidência limitada sobre o efeito de contraceptivos hormonais sobre a lactação, referentemente a qualidade e quantidade do leite materno. As preparações orais só com progestógenos (minipílulas) têm maior índice da falha (índice de Pearl de 0,5 em 100 mulheres/ano) do que as combinações orais, pois são insuficientes para inibir a ovulação (somente 60% a 80% dos ciclos)[453]. A eficácia contraceptiva de noretisterona pode ser perdida em 27 horas após a última dose.

ETINILESTRADIOL + LEVONORGESTREL

Karen Luise Lang

ATC
• G03AA07

Apresentação
• Comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg.

Indicação[8, 28, 30]
• Contracepção.

Contra-indicações[8, 28, 30]
• Arritmias.
• Valvopatias.
• Distúrbios tromboembólicos.

- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- Doença cardíaca associada com hipertensão pulmonar ou risco de embolia.
- Enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes com comprometimento vascular.
- Adenomas ou carcinomas hepáticos.
- Distúrbios hepáticos.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Porfiria.
- Tumores mamários ou geniturinários.
- Hemorragia vaginal não-diagnosticada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver anexo 6).
- Lactação (ver anexo 7).

Precauções [8, 28, 30]

- Cautela quando há tabagismo (acima de 15 cigarros/dia), idade superior a 35 anos, depressão, diabetes, obesidade, hipertensão, enxaqueca, histórico familiar de tumor de mama e de tromboembolismo, hiperlipidemias.
- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso, retenção de fluidos e alterações visuais, especialmente com o uso de lentes de contato.

Esquemas de administração [8, 28, 30]

Adultas

- Um comprimido por dia, por via oral, durante 21 dias. Em seguida aguardar um intervalo de 7 dias, período em que a menstruação deve ocorrer. Após esse intervalo, um novo curso de tratamento deve ser iniciado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Pico de concentração plasmática: etinilestradiol (78 minutos), levonorgestrel (90 a 96 minutos).
- Metabolização preponderantemente hepática.
- Excreção: fecal e urinária.
- Meia-vida: etinilestradiol (18 horas), levonorgestrel (36 horas).

Efeitos adversos [8, 28, 30, 51]

- Mais freqüentes: edema periférico, aumento de volume e sensibilidade das mamas, náusea, anorexia, sensação de plenitude gástrica, vômitos, diarréia, dor de cabeça, alterações da libido.
- Menos freqüentes: alteração na freqüência do fluxo menstrual, sangramento de escape, hipo ou amenorréia, tumores de mama, icterícia colestática, redução da tolerância à glicose, edema, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, infarto do miocárdio, aumento de triglicerídeos e LDL colesterol, depressão, ansiedade, vertigem, propensão à candidíase vaginal, intolerância a lentes de contato, melasma, cloasma, *rash* cutâneo, acne, hirsutismo (levonorgestrel tem o maior potencial androgênico dentre os progestógenos associados em contraceptivos orais combinados).

Interações medicamentosas [8, 28, 30]

- A eficácia contraceptiva pode ser comprometida por fármacos indutores da metabolização, como certos antibióticos, anticonvulsivantes, entre outros.
- Pacientes utilizando amoxicilina, demais penicilinas ou tetraciclinas devem ser orientadas para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento antimicrobiano. Eritromicina e demais macrolídeos podem induzir a metabolização, comprometer a eficácia contraceptiva e elevar o risco de hepatotoxicidade.
- Carbamazepina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina e topiramato aceleram a metabolização de contraceptivos hormonais, podendo reduzir sua eficácia.

- Alguns anti-retrovirais (amprenavir, nelfinavir, ritonavir e nevirapina) induzem a metabolização, com possível perda da eficácia dos contraceptivos. Fosamprenavir pode ter sua concentração sérica reduzida e alterar a metabolização do contraceptivo, além de elevar o risco de hepatotoxicidade.
- Micofenolatos (de mofetila ou de sódio) podem acelerar a metabolização do levonorgestrel, reduzindo a eficácia do contraceptivo.
- Isotretinoína pode reduzir a eficácia contraceptiva pela alteração de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
- Rosuvastatina e valdecoxibe podem reduzir a metabolização do contraceptivo, elevando as concentrações plasmáticas e a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos.
- Benzodiazepínicos, cafeína, ciclosporina, corticóides e teofilina têm risco de efeitos adversos aumentados.
- Insulina, glibenclamida, metformina e demais agentes hipoglicemiantes aumentam o risco de hipoglicemia.
- Lamotrigina pode ter seu metabolismo alterado, com variação das concentrações plasmáticas. As doses do anticonvulsivante devem ser cuidadosamente monitoradas e ajustadas em mulheres em terapia simultânea com contraceptivos hormonais.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. A utilização simultânea deve ser evitada.
- Voriconazol pode ter seu metabolismo inibido e inibir o metabolismo do contraceptivo.

Orientações às pacientes [8, 30]

- Alertar para a importância de obedecer rigorosamente ao horário, diariamente.
- Informar que intervalos de administração superiores a 24 horas podem comprometer a eficácia contraceptiva. Recomendar a utilização de métodos contraceptivos adicionais durante os 7 dias subseqüentes ao esquecimento.
- Orientar para o possível esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, as duas doses devem ser ingeridas. O esquecimento de doses deve sempre ser relatado ao médico.
- Orientar para a adoção de medidas contraceptivas adicionais durante 7 dias, se houver vômitos ou diarréia intensa até 2 horas após a ingestão de qualquer dose.

Aspectos farmacêuticos [30]

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

LEVONORGESTREL

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

ATC

- G03AC03

Apresentação

- Comprimido 1,5 mg.

Indicação [8, 28, 30]

- Contracepção de emergência.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Sangramento genital de etiologia desconhecida.
- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
- Porfiria.

Precauções [8, 28, 35, 36]

- Cautela em pacientes com diabetes e doença hepática (ver anexo 8).

- Não protege contra infecção por HIV ou qualquer doença sexualmente transmissível.
- Não é eficaz para interromper gravidez existente.
- Não é recomendado para uso como contraceptivo de rotina.
- Não é recomendado antes da menarca.
- Se ocorrer vômito no espaço de 1 a 3 horas após ingestão, pode ser administrada uma dose de substituição. Se for necessário antiemético, deve-se optar por domperidona.
- O produto pode ser usado durante o ciclo menstrual.

Esquemas de administração [28, 30, 454-456]

Adultas e jovens acima de 16 anos

- Dose única de 1,5 mg, por via oral, ingerida preferencialmente até 72 horas após relação sexual desprotegida. Eficácia ainda se mantém até 120 horas após o intercurso sexual desprotegido.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [36]

- Meia-vida de eliminação: 11 a 45 horas.

Efeitos adversos [8, 30]

- Náusea, vômito, diarréia, dor abdominal, cefaléia e alterações no apetite.
- Irregularidades menstruais, dor abdominal, fadiga, sensibilidade mamária.

Interações medicamentosas [8]

- Fosfenitoína reduz eficácia de levonorgestrel.
- Levonorgestrel aumenta risco de efeitos adversos de tacrina.

Orientações à paciente [30]

- Orientar para ingerir no máximo até 72 horas após relação sexual desprotegida, para obter eficácia.
- Orientar para ingerir o comprimido com alimento ou leite para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para a possível ocorrência de vômito em 1 a 3 horas após tomar o comprimido; se ocorrer, repetir a dose.
- Alertar para a possibilidade de atraso ou adiantamento da próxima menstruação. Recomendar um método de barreira até a próxima menstruação.
- Reforçar a necessidade de notificar se houver dor no baixo ventre, que pode ser sinal de gravidez ectópica.
- Alertar para não adotar o método de proteção contraceptiva de emergência como método regular de controle de natalidade.

Aspectos farmacêuticos [36]

- Armazenar em temperatura ambiente em recipiente bem fechado.

NORETISTERONA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

ATC

- G03AC01

Apresentação

- Comprimido 0,35 mg.

Sinonímia [30, 36]

- Noretindrona.

Indicação [8, 28,30]

- Contracepção durante a amamentação.

Contra-indicações [8, 28, 30]

- Doença hepática aguda.

- Tumores benignos ou malignos.
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
- Carcinoma de mama conhecido ou suspeito.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver anexo 6).
- Sangramento genital anormal de causa desconhecida.

Precauções [8, 30, 36]

- Cautela em portadoras de fatores de risco para doença cardiovascular: fumo, diabetes, hiperlipidemia, história familiar de doença coronariana.
- Cistos ovarianos funcionais/atresia folicular.
- Gravidez ectópica e sangramento genital irregular podem ocorrer.
- Carcinoma hormônio-dependente.
- Evitar uso em insuficiência hepática.
- Lactação (ver anexo 7).
- A eficácia contraceptiva de noretisterona pode ser perdida em 27 horas após a última dose.
- Nutrizes devem iniciar a administração da noretisterona pelo menos três dias após o parto.

Esquemas de administração [8, 36]

Adultas e adolescentes

- 0,35 mg, por via oral, todas as noites, no mesmo horário, sem interrupção, começando no dia 1 do ciclo. Se atrasar mais de 3 horas, a proteção contraceptiva pode ser perdida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [30]

- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 13 horas.

Efeitos adversos [8, 30]

- Aumento na pressão arterial.
- *Rash* cutâneo, com ou sem prurido, melasma ou cloasma e perda de pêlos.
- Porfiria aguda, intermitente.
- Galactorréia, sensibilidade e plenitude mamária.
- Elevação nos níveis de glicose sangüínea.
- Edema conseqüente a retenção líquida, ganho ou perda de peso.
- Alterações na concentração plasmática lipídica.
- Náusea, alterações no apetite, cólicas abdominais.
- Aumento nos níveis de protrombina e fatores VII, VIII, IX e X da coagulação, o que pode contribuir para aumentar risco de doença tromboembólica.
- Cefaléia, irritabilidade, depressão, cansaço, fraqueza, tontura e dificuldade para adormecer.
- Alterações no fluxo menstrual e amenorréia.
- Masculinização de fetos femininos e outros defeitos teratogênicos.

Interações medicamentosas [8]

- Noretisterona associada a valdecoxibe pode resultar em aumento da exposição à noretisterona.
- Efeito contraceptivo reduzido por: amprenavir, nelfinavir, ritonavir, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, griseofulvina, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifamicinas, tacrolimo sistêmico, topiramato.
- Metabolismo de progestógenos é inibido por ciclosporina e erva-de-são- joão.
- Progestógenos antagonizam efeitos hipoglicemiantes de antidiabéticos (metformina) e efeitos anticoagulantes de cumarinas e fenindiona.
- Progestógenos reduzem concentração plasmática de lamotrigina.
- Progestógenos aumentam concentração plasmática de selegilina.

• Progestógenos associados à terbinafina podem favorecer sangramento.

Orientações à paciente [8, 30, 36, 456]

• Se iniciar em dia diferente do 1º dia da menstruação orientar para a necessidade de usar método de barreira a cada relação sexual nas primeiras 48 h. Tomar o mesmo cuidado se ocorrer vômito em até 4 horas após a administração ou diarréia.
• Orientar que pode ser administrado inclusive durante o período menstrual.
• Alertar para a possível ocorrência de sangramento anormalmente excessivo ou prolongado (por exemplo, por mais de 8 dias), amenorréia ou dor abdominal intensa.
• Alertar para o risco de gravidez caso esqueça de tomar algum comprimido. Se esquecer de ingerir um comprimido, tomar o mais rápido que lembrar e o próximo na hora correta. Se demorar mais de 3 horas não haverá proteção anticoncepcional. Continuar normalmente, mas usar método de barreira pelos próximos 2 dias. Se tiver ocorrido relação sexual neste período, usar o contraceptivo de emergência.
• Orientar para o uso após o parto: iniciar após 3 semanas, se ingerido antes pode aumentar o risco de sangramento.

Aspectos farmacêuticos [456]

• Armazenar a temperatura ambiente (25 ºC), em recipiente muito bem fechado.

ATENÇÃO: todos os contraceptivos contendo apenas progestógeno são adequados para uso alternativo aos contraceptivos combinados, antes de cirurgia eletiva, antes de todas as cirurgias nas pernas ou daquelas que exigem imobilização prolongada dos membros inferiores.

11.3.3 CONTRACEPTIVOS HORMONAIS INJETÁVEIS

A contracepção injetável está indicada em mulheres que desejam duração prolongada por ter dificuldade de aderir à tomada diária do anticoncepcional oral ou que apresentam problemas de absorção entérica (doença inflamatória intestinal). Pode ser feita só com progestógeno isolado ou a combinação de estrógeno e progestógeno. Esta permite minimização de alguns efeitos adversos das preparações injetáveis só com progestógeno. São muitas as combinações possíveis para injeção intramuscular mensal. Os contraceptivos combinados injetáveis inibem primariamente a ovulação e apresentam as mesmas indicações e contra-indicações dos orais combinados. As combinações injetáveis induzem sangramento similar ao menstrual regularmente, a cada três semanas após a injeção (22º dia). Isso constitui uma vantagem sobre os contraceptivos injetáveis só progestogênicos em mulheres que desejam um fluxo mensal como segurança de não-gravidez. As combinações injetáveis apresentam similar perfil de efeitos adversos das orais[443].

Medroxiprogesterona é contraceptivo injetável só progestogênico. Em sua forma de depósito pode ser administrado por via intramuscular a cada três meses. O outro representante é enantato de noretisterona, administrado a cada dois meses. Ambos são altamente eficazes, mas diferem em freqüência de administração e custo. Revisão Cochrane[457] de dois estudos comparou os dois contraceptivos, não mostrando diferença significativa em abandono de tratamento ou de gravidez acidental. Mulheres em uso de acetato de medroxiprogesterona foram 21% mais propensas a desenvolver amenorréia.

Também não houve diferenças significativas em relação a peso corporal e pressão arterial. Uma das preocupações com contraceptivo só progestogênico é a diminuição de massa óssea. Ensaio clínico randomizado[458] avaliou 123 adolescentes usuárias de injeções de acetato de medroxiprogesterona a cada 12 semanas e randomizadas para adicionalmente receber injeções mensais de cipionato de estradiol ou placebo. Depois de 2 anos, o grupo estradiol aumentou em 2,8% a densidade mineral óssea basal medida na espinha lombar, enquanto o grupo placebo a diminuiu em 1,8% (P inferior a 0,001). No colo do fêmur, os valores foram + 4,7% versus -5,1% (P inferior a 0,001), respectivamente. Tais resultados sugerem que a suplementação estrogênica protege o tecido ósseo de adolescentes que recebem injeções de acetato de medroxiprogesterona. O retorno à fertilidade é mais rápido do que com acetato de medroxiprogesterona isolado, ocorrendo entre 2 a 4 meses após a última dose em pacientes que utilizaram o método por 3 meses.

Valerato de estradiol + enantato de noretisterona é associação contraceptiva injetável para uso mensal. Sua eficácia é equivalente a de contraceptivo só progestogênico e a de contraceptivos orais combinados. Revisão Cochrane[459] comparando acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg com valerato de estradiol + enantato de noretisterona mostrou que este determinou menos suspensão de uso em geral e devida a amenorréia ou sangramento prolongado do que acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Porém, essas diferenças não foram detectadas em todos os estudos comparativos. O grupo que recebeu valerato de estradiol + enantato de noretisterona teve sangramento cíclico mais regular e menos períodos de sangramento prolongado do que o grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Os grupos não diferiram quanto às taxas de amenorréia. As taxas anuais de gravidez foram inferiores a 0,4% e a 0,2% com valerato de estradiol + enantato de noretisterona e acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, respectivamente[460]. Outra revisão Cochrane461 de três ensaios randomizados e controlados por placebo não encontrou evidência de associação entre contraceptivo injetável e aumento de peso.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

(ver página 254)

ENANTATO DE NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL

Karen Luise Lang e Miriam de Barcellos Falkenberg

ATC

- G03AA05

Apresentação

- Solução injetável de (50 mg + 5 mg)/mL.

Indicação [30, 31]

- Contracepção (mensal).

Contra-indicações [30, 31]

- Tumores hepáticos benignos ou malignos.

- Doenças hepáticas.
- Porfiria.
- Tumores de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Hemorragia vaginal não-diagnosticada.
- Desordens tromboembólicas.
- Doença cardiovascular.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver anexo 6).

Precauções [30]

- Cautela quando há tabagismo (acima de 15 cigarros/dia), idade superior a 35 anos, diabetes, hipertensão, cistos ovarianos, endometriose, hiperlipidemias, hipotiroidismo e hipocalcemia.
- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso e doenças cardiovasculares.
- Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.

Esquemas de administração [36]

Adultas e adolescentes

- A dose unitária deve ser administrada por via intramuscular no primeiro dia do ciclo menstrual e repetida a cada trinta dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 462-465]

- Ambos são pró-fármacos, sendo biotransformados, por hidrólise, às formas ativas encontradas na circulação sangüínea (noretisterona e estradiol).
- Biodisponibilidade (enantato de noretisterona): cerca de 100%.
- Metabolização: preponderantemente hepática.
- Excreção: renal e fecal.
- O efeito de supressão da ovulação depende da manutenção de concentrações plasmáticas efetivas de ambos os fármacos e, em cerca de 50% das mulheres, a ovulação ocorre em até 120 dias após a última injeção.

Efeitos adversos [464-468]

- Em relação a outros contraceptivos, o número de estudos clínicos com a associação valerato de estradiol + enantato de noretisterona é consideravelmente menor, sendo a maioria estudos realizados na Ásia ou América Latina. Não foram encontradas avaliações epidemiológicas do risco associado ao uso deste medicamento.
- Os efeitos adversos são geralmente associados às formas ativas noretisterona e estradiol, mas para o enantato de noretisterona a incidência de crises de porfiria parece significativamente maior em comparação à outra forma de éster (acetato de noretisterona), mais comumente empregada.
- Mais freqüentes: edema periférico, cefaléia, irregularidades menstruais (especialmente no início do tratamento), ganho de peso, redução do HDL colesterol.
- Menos freqüentes: aumento e sensibilidade das mamas, amenorréia, dismenorréia, hipertensão, náusea, acne.

Interações medicamentosas [30]

- A maior parte das interações relatadas na literatura para os fármacos desta associação é de caráter geral para estrógenos ou progestógenos e foi documentada em situações de uso de associações diversas. Não foram encontrados relatos de interações específicos para valerato de estradiol + enantato de noretisterona.

Orientações às pacientes [36, 464]

- Orientar para buscar a exclusão da hipótese de gravidez e utilização de método alternativo de contracepção durante 7 dias caso o intervalo entre as aplicações ultrapasse 33 dias.
- Antes do início do tratamento, alertar as pacientes sobre possíveis irregularida-

des menstruais e potencial atraso no retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.
- Informar que a combinação injetável induz sangramento similar ao menstrual, regularmente, a cada 3 semanas após a injeção (22º dia).

Aspectos farmacêuticos [30]
- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 ºC.

12.

Medicamentos tópicos usados em pele, mucosas e fâneros

Lenita Wannmacher

12.1 ANTI-INFECTANTES

Miconazol é usado em infecções fúngicas superficiais, apresentando a vantagem de variadas formas farmacêuticas. Seu espectro abrange dermatófitos, Malassezia furfur, Candida albicans e fungos saprófitas. Metanálise[469] mostrou que imidazólicos (inclusive miconazol), administrados por quatro a seis semanas no tratamento de Tinea pedis, aumentaram significativamente a taxa de cura em relação ao placebo. Ensaio clínico[470] evidenciou superioridade do miconazol em relação ao placebo no tratamento de candidíase vulvovaginal em mulheres não gestantes. Há eficácia clínica similar entre diversos imidazólicos intravaginais (butoconazol, clotrimazol ou miconazol) em reduzir persistentemente os sintomas de candidíase vaginal depois de 4-5 semanas em comparação a placebo[471]. Na mesma revisão, não se encontraram diferenças entre imidazólicos intravaginais e fluconazol ou itraconazol por via oral. Em dermatite das fraldas miconazol tópico demonstrou ser eficaz e seguro, pois a absorção sistêmica é mínima[472].

CETOCONAZOL[202, 203]

Yara Alvarenga Drumond/Michael Ruberson Ribeiro da Silva/Isabella Piassi Godoi

ATC
- D01AC08

Apresentação[203]
- Creme 2%.

Indicação[203]
- Tratamento de tinea corporis.
- Tinea cruris.
- Tinea versicolor.
- Candidíase cutânea
- Dermatite seborréia.

Contra-indicação[203]
- Hipersensibilidade ao cetoconazol.
- Infecções fúngicas do SNC.
- Administração concomitante com derivados da ergotamina ou cisaprida, em razão do risco de arritmias cardíacas potencialmente fatais.

Precauções[203]
- Lactação: presente no leite materno; contra-indicado.
- Cetoconazol foi associado a risco de hepatotoxicidade, incluindo alguns óbitos; utilizar com cuidado em pacientes com comprometimento da função hepática.
- Doses altas de cetoconazol podem deprimir a função adrenocortical.
- Efeitos sobre o citocromo P450

Substrato da CYP3A4 (maior), inibe as CYP1A2 (forte), 2A6 (moderado), 2B6 (fraco), 2D6 (moderado) e 3A4 (forte) 2C8 (fraco), 2C9 (forte), 2C19 (moderado).

- Categoria de risco gestacional: C

Esquemas de administração[203]

Adultos

Tópico

Infecções por tinea

- Creme: Massagear delicadamente sobre a área afetada 1 vez/dia.

Duração do tratamento
Tinea corporis, cruris: 2 semanas.
Tinea pedis: 6 semanas.
Dermatite seborreica
• Creme: Massagear delicadamente sobre a área afetada 2 vezes/dia por 4 semanas ou até ser observada resposta clínica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes[203]

• Absorção: oral, rápida (~ 75%). Gel (mínima), xampu (nenhuma).
• Distribuição: boa para o líquido sinovial de articulações inflamadas, saliva, bile, urina, leite materno, sebo, cerume, fezes, tendões, pele, tecidos moles e testículos; atravessa minimamente a barreira hematoencefalica; somente quantidades desprezíveis atingem o líquido cefaloraquidiano.
• Ligação à proteína plasmática: 93-96%;
• Metabolismo: parcialmente hepático, via CYP3A4, em compostos inativos.
• Biodisponibilidade: diminui quando o pH gástrico aumenta.
• Tempo de meia vida de eliminação: Bifásica.
Inicial, 2 horas; Terminal, 8 horas.
• Tempo para atingir pico, soro: 1-2 horas.
• Excreção: Fezes (57%) e urina (13%)

Efeitos adversos[203]

• Sensação de picada, cefaléia, dermatite de contato, edema facial, impetigo, irritação intensa, irritação ocular, parestesia, prurido, reação alérgica, sensação de queimação local.

Interações medicamentosas[203]

• Devido à inibição da CYP3A4 hepática; cetoconazol é contra-indicado com cisaprida, lovastatina, midazolam, sinvastatina e triazolam, devido ao aumento substancial desses agentes.
• Cetoconazol pode aumentar nos níveis séricos de anestésicos Inalatórios, anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, bosentana, buspirona, bussulfano, citalopram, dapsona, dexmedetomidina, dextrometorfano, diazepam, digoxina, docetaxel, fenitoína, fluoxetina, fluvoxamina, glimepirida, glipzida, isosfamida, lidocaína, losartana, mesoridazina, metossuximida, mexiletina, mirtapazina, montelucaste, nateglinida, nefazodona, paclitaxel, paroxetina, propranolol, risperidona, ritonavir, ropinol, ropinirol, sertralina, sirolimus, tacrolimus, teofilina, tioridazina, trifluoperazina, trimetrexato, varfarina, venlafaxina, vimblastina, vincristina, zafirlucaste, solpidem e outros substratos da CYP1A2.
• Absorção requer acidez gástrica: evitar, antiácidos, antagonistas H_2, inibidores da bomba de prótons, e sucralfato (redução da biodisponibilidade de cetoconazol).
• Diminuição dos níveis séricos de didanosina e isoniazida.
• Os níveis e efeitos do cetoconazol podem ser reduzidos por aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nafcilina, nevirapina, rifamicinas e outros indutores da CYP3A4.
• A eficácia dos contraceptivos pode ser reduzida (dados limitados).
• O cetoconazol pode diminuir os níveis e efeitos de pró-drogas da CYP2D6 (codeína, hidrocodona, tramadol, etc).
• Alimentos: os níveis séricos de cetoconazol podem ser prolongados quando tomado com alimentos
• Fitoterápicos e suplementos nutricionais: a erva-de-são-joão pode diminuir os efeitos de cetoconazol.

Orientações ao paciente[202]

•Creme: Lavar as mãos abundantemente antes e depois da aplicação, manter distancia dos olhos e boca.
Pode ocorre ardência, secura, irritação ou exantema no local da aplicação.
Reportar ao médico efeitos adversos severos ou persistentes ou piora no quadro clínico.

Aspectos farmacêuticos[202]

• Armazenar abaixo dos 25°C em recipiente fechado
• Não congelar

NITRATO DE MICONAZOL

(ver página 99)

12.2 ANTIPRURIGINOSO E ANTI-INFLAMATÓRIO

Dexametasona é corticosteróide tópico com ação anti-inflamatória, vasoconstritora e antipruriginosa. A forma de creme 1% integra a classe de potência fraca, sendo a mais indicada por apresentar menos efeitos adversos. Corticóides de baixa potência podem ser usados em lactentes (dermatite das fraldas), por tempo curto. O creme pode ser usado em face, dobras e genitais. O tratamento não deve exceder a duas semanas sem cuidadosa avaliação médica. Também o uso de altas doses e o emprego sob oclusão na pele podem acarretar efeitos sistêmicos. Constitui tratamento de escolha em dermatite de contato, seja irritativa ou alérgica. Também usado em líquen plano, neurodermatite, desidrose, eczemas agudos e crônicos, lúpus eritematoso discóide, pênfigo vulgar, alopécia areata, dermatomicoses e prurigo nodular. Em eczema atópico, há insuficiente evidência que determine a superioridade de um corticóide tópico sobre outro[473].

DEXAMETASONA

Rogério Hoefler

ATC

• D07AB19

Apresentação

• Creme 0,1%.

Indicações [28]

• Processos inflamatórios da pele, incluindo dermatite de contato, dermatite atópica (eczema), dermatite seborréica, líquen plano, psoríase e prurido intratável.

Contra-indicações [8,28-30, 35, 47]

• Hipersensibilidade ao fármaco.
• Infecções de pele por fungos, bactérias e vírus, não tratadas.
• Rosácea, acne, dermatite perioral, pele rachada, psoríase em placa difusa.

Precauções [8, 28-30, 35, 47]

• Evitar uso prolongado em crianças.

- Pode precipitar psoríase pustular grave na retirada.
- Pode ocorrer supressão adrenal se usada sobre grande área do corpo ou por longo tempo, particularmente com curativo oclusivo.
- Evitar uso na face por mais de sete dias.
- Infecção secundária requer tratamento com um antimicrobiano apropriado.
- Extremo cuidado é requerido em dermatoses da infância, incluindo erupção cutânea da fralda, quando o tratamento deve ser limitado a 5-7 dias.
- Crianças apresentam maior absorção e maior suscetibilidade a efeitos adversos.
- Em idosos, há maior risco de púrpura e lacerações na pele.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).
- Lactação (ver anexo 7).

Esquemas de administração [8, 28-30, 35, 47]

Adultos e crianças maiores que 2 anos

- Aplicar pequena quantidade na área afetada, uma a duas vezes ao dia, até que ocorra melhora, quando então a freqüência deve ser diminuída.
- O creme deve ser espalhado em camada fina sobre a pele; o comprimento do creme expelido do tubo pode ser usado para especificar a quantidade a ser aplicada para determinada área da pele. A dose pode ser medida pela ponta de um dedo (distância da ponta até a primeira prega do dedo indicador de um adulto). Esta dose (aproximadamente 500 mg) é suficiente para cobrir uma área duas vezes a da superfície da palma da mão de um adulto.
- O tratamento deve ser realizado em curtos períodos (máximo de 1 a 2 semanas).
- Para minimizar a possibilidade de absorção sistêmica significativa em tratamento prolongado, deve-se interromper o tratamento periodicamente, aplicar pequenas quantidades do creme ou tratar uma área do corpo por vez.
- Em casos mais graves, pode ser necessária a oclusão da lesão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29-31, 47]

- Absorção: rápida, sendo afetada por tipo de veículo utilizado, área de aplicação e grau da lesão na pele.
- Início de resposta: 7 dias.
- Biotransformação primeiramente na pele e, após, no fígado.

Efeitos adversos [8, 28-30, 35]

- Os efeitos adversos são raros, mas podem ser sistêmicos quando o creme é aplicado em grande quantidade, em extensas áreas de pele, com curativos oclusivos ou em pele lesionada.
- Agravamento de infecção local bacteriana, fúngica e parasitária.
- Alterações atróficas locais, particularmente sobre a face e flexuras, caracterizadas por afinamento da derme, despigmentação, dilatação dos vasos san- guíneos superficiais e formação de estrias.
- Dermatite de contato, dermatite perioral e acne no local da aplicação.
- Supressão do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal com uso prolongado ou difuso (particularmente sob oclusão).
- Hipertricose e hipersensibilidade cutânea.

Orientações aos pacientes [8,28-30, 35]

- Alertar para evitar contato com olhos e mucosas.
- Alertar para evitar cobrir a pele tratada com curativos oclusivos.
- Orientar para evitar uso de fraldas plásticas ou apertadas se for necessário aplicar na área da fralda em crianças,.
- Orientar para não aplicar com outros medicamentos no mesmo local da pele, ou, se for necessário, respeitar intervalo de pelo menos 30 minutos entre as aplicações de diferentes medicamentos na mesma região.

Aspectos farmacêuticos [29-31, 47]

- Conservar a temperaturas entre 15 e 30 ºC, em recipientes bem fechados. Evitar o congelamento. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: para reduzir os efeitos adversos do corticosteróide tópico, é importante aplicá-lo em camada fina, somente sobre as áreas afetadas, duas vezes ao dia no máximo, e usar a formulação de menor potência.

12.3 ESCABICIDA E PEDICULICIDA

Permetrina atua como pediculicida (loção) e escabicida (creme). Admite-se que uma única aplicação de permetrina possa levar a 90% de cura, com pouquíssima toxicidade e irritação da pele. Ensaio clínico randomizado[474] comparou permetrina a ivermectina oral, mostrando, 14 dias após o término dos tratamentos, maior taxa de cura clínica com permetrina. Em revisão sistemática[475], permetrina a 1% (loção) aumentou significativamente as taxas de erradicação comparativamente a lindano a 1% (xampu) depois de 14 dias. Em escabiose, permetrina apresenta benefício definido, aumentando a cura clínica e determinando erradicação do parasita em 28 dias[476].

PERMETRINA

Simone Saad Calil

ATC

- P03AC04

Apresentações

- Creme 5% (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).
- Loção 1% (não consta na Relação de medicamentos para a atenção primária do Estado).

Indicações [28]

- Escabiose e pediculose.

Contra-indicações [29, 30,35,47]

- Hipersensibilidade à permetrina ou outras piretrinas, sintéticas e naturais.
- Crianças com menos de 2 meses de idade.

Precauções [8, 28-30, 35, 47]

- Inflamação ou cortes em pele e escalpo (risco de exacerbação da lesão).
- Evitar contato com olhos e mucosas.
- O uso da loção em crianças menores de 6 meses e do creme em crianças entre 2 meses e 2 anos deve ser feito somente sob supervisão médica.
- O uso na pediculose pubiana não é recomendado para menores de 18 anos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração [8, 28-30, 35, 47]

Adultos e crianças maiores de 2 anos

Escabiose e pediculose corporal (creme 5%)

- Aplicar na pele limpa, da cabeça às solas dos pés, deixando em contato por 8 a 14 horas, e enxaguar com água abundante. Aplicar novamente se as mãos forem lavadas em menos de 8 horas. Repetir a aplicação após 14 dias.

Pediculose (loção 1%)

- Aplicar nos cabelos, recém-lavados com xampu e ainda úmidos. Saturar o couro cabeludo e o cabelo, e deixar agir por 10 minutos. Enxaguar com água abundante e remover as lêndeas com pente fino. O tratamento deve ser feito por 4 dias e repetido após uma semana.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [29, 30]

- Absorção: 2% ou menos.
- Pico de resposta: 7 dias (creme).
- Duração da ação: 14 dias.

Efeitos adversos [8, 28-30, 35]

- Pouco freqüentes: prurido, eritema, queimação local.
- Raros: *rash* cutâneo, edema.

Orientações aos pacientes [29, 30, 47]

- Reforçar que o uso é exclusivamente externo; em caso de contato com os olhos, lavar abundantemente com água corrente.
- Orientar para usar sabonetes neutros, pois sabonetes escabicidas aumentam o risco de irritação.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da loção antes do uso.
- Alertar para aplicar com cuidado nos espaços interdigitais e não lavar as mãos após a aplicação.
- Orientar para emprego do pente fino e para a troca diária de roupas de uso e roupas de cama; ensinar a ferver as roupas e passar a ferro bem quente para não haver reinfestação.
- Orientar para a necessidade de investigar infestação em familiares e pessoas próximas.
- Alertar que, após o tratamento da escabiose, o prurido pode permanecer por algumas semanas, o que isso raramente significa falha da terapêutica, não sendo necessária a repetição do tratamento.

Aspectos farmacêuticos [29, 30, 47]

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Evitar congelamento.

13.

Medicamentos tópicos usados no sistema ocular

Lenita Wannmacher

13.1 ANTIINFECTANTES

Gentamicina é aminoglicosídeo que, sob forma de colírio, serve ao tratamento tópico de infecções oculares por microorganismos a ela sensíveis.

SULFATO DE GENTAMICINA

(ver página 72)

13.2 ANTIGLAUCOMATOSO

Timolol é betabloqueador adrenérgico não seletivo usado no tratamento do glaucoma, pois reduz a pressão intra-ocular, provavelmente por diminuir a produção de humor aquoso; apesar de ser aplicado topicamente, absorve-se e apr senta efeitos adversos sistêmicos em pacientes predispostos. É mais eficaz que os antagonistas beta-1 seletivos (betaxolol) em reduzir a pressão intraocular, pois os receptores no olho são fundamentalmente beta-2[477]. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Tratamento do Glaucoma[478], é o medicamento da primeira linha no manejo dessa patologia. Está contra-indicado em indivíduos com asma ou insuficiência cardíaca congestiva.

MALEATO DE TIMOLOL

Maria Inês de Toledo/Hellen Duarte Pereira

ATC/DDD
- S01ED01/0,2 mL

Apresentação
- Colírio 0,25% e 0,5%.

Indicações [8, 28, 29, 31]
- Hipertensão ocular.
- Glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Alguns tipos glaucomas secundários.

Contra-indicações [28-30]
- Insuficiência cardíaca congestiva não controlada e choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal.
- Bloqueio cardíaco de primeiro grau.
- Asma ou história de doença obstrutiva das vias aéreas.
- Hipersensibilidade a timolol ou a componentes da preparação.

Precauções [28]
- Risco de queratite em idosos.
- Não pode ser usado isoladamente no glaucoma de ângulo aberto, precisa ser associado a um miótico.
- Uso tópico pode acarretar efeitos sistêmicos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver anexo 6).
- A absorção sistêmica pode desencadear efeitos adversos e interações medicamentosas.

Esquemas de administração [28]

Uso exclusivo em adultos

- Instilar no olho 1 gota, duas vezes ao dia. Iniciar com solução a 0,25%, aumentando para a de 0,5% se não houver resposta. Após obter controle, diminuir para 1 gota ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes [28, 29]

- Pode ocorrer absorção sistêmica após aplicação tópica.
- Meia-vida: 20 horas.
- Início da redução da pressão intra-ocular: 30 minutos.
- Pico do efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 24 horas.

Efeitos adversos [28, 30, 31]

- Ardência, dor ou irritação oculares, visão borrada, prurido e hiperemia ocular.
- Cefaléia.

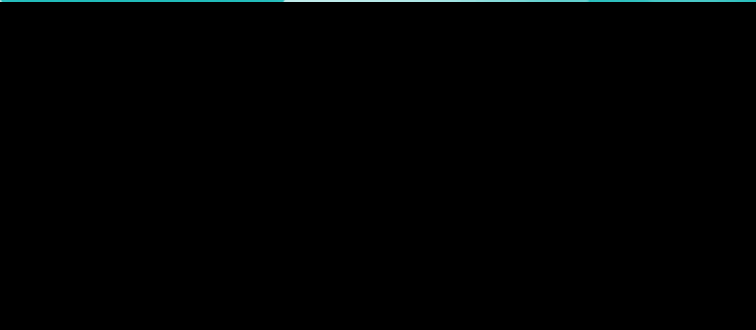
Interações medicamentosas [30]

- O efeito hipotensivo do timolol pode aumentar com o uso concomitante de acetazolamida, álcool, amilorida, espironolactona, furosemida, anlodipino, flufenazina, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, tiopental, óxido nitroso, hidralazina, hidroclorotiazida, dinitrato de isossorbida, nitroprusseto de sódio, cetamina e levodopa.
- O risco de bloqueio AV e bradicardia pode aumentar pela interação com digoxina.
- A interação com epinefrina pode resultar em hipertensão grave.
- Timolol pode mascarar sinais de hipoglicemia induzida por fármacos antidiabéticos.
- A interação com lidocaína, procainamida ou quinidina pode aumentar o risco de depressão do miocárdio.
- A interação com verapamil aumenta o risco de hipotensão, assistolia e insuficiência cardíaca.
- Pilocarpina aumenta o risco de arritmias.

Orientações aos pacientes [29]

- Orientar para lavar as mãos antes da administração.
- Ensinar a inverter o frasco e agitá-lo uma vez antes do uso.
- Ensinar a proceder à oclusão do canal nasolacrimal para evitar absorção, especialmente para cuidadores de crianças.
- Orientar para respeitar o intervalo mínimo de 10 minutos antes de instilar outro medicamento nos olhos.
- Orientar para respeitar o intervalo mínimo de 10 minutos após a aplicação, para colocar lentes de contato.
- Ensinar a manter a embalagem bem fechada e a evitar tocar no aplicador para não contaminar o conteúdo do frasco.

Aspectos farmacêuticos [31]

- Guardar em temperatura ambiente, protegendo da luz. Não congelar.

SEÇÃO C

Insumos

14. DISPOSITIVO INTRA-UTERINO

15. MÉTODOS DE BARREIRA

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

14.

Dispositivo intra-uterino

Lenita Wannmacher

Dispositivo intra-uterino modelo T

Dispositivos intra-uterinos (DIU), nos modelos com cobre, constituem método contraceptivo reversível eficaz de longo prazo. Seu desenho e conteúdo de cobre podem afetar eficácia e perfil de efeitos adversos. Revisão sistemática Cochrane[479] de 34 estudos comparou diferentes dispostivos. O modelo TCu380A mostrou-se mais eficaz do que os com menores conteúdos de cobre (MLCu375, MLCu250, TCu220 and TCu200). Nenhum deles mostrou diferença em termos de sangramento, dor ou abandono do método. Atualmente, após a inserção, DIU pode ser deixado in situ por dez anos. A maior indicação de DIU é para multíparas com relação sexual monogâmica estável, genitalmente sadias e que não desejam engravidar a curto prazo. Também é alternativa eficaz nas mulheres que têm contra-indicações ao uso de anticoncepcionais orais. Respeitando-se indicações e cuidados pertinentes, DIU é método reversível, efetivo e seguro[480]. Há riscos relacionados ao procedimento de inserção como perfuração e salpingite, minorados por técnica e assepsia adequadas. Doença inflamatória pélvica que ocorre meses após a inserção não se correlaciona ao uso de DIU. Dispositivos intra-uterinos (DIU) impregnados com levonorgestrel ou progesterona foram aprovados em muitos países, não mostrando diferença significativa na eficácia contraceptiva comparativamente a DIU com mais de 250 mm2. DIU- levonorgestrel causou mais amenorréia e expulsão do que DIU de cobre > 250 mm^2, sendo causa de freqüência de suspensão do método[481]. DIUs são menos caros que os sucedâneos impregnados com hormônios e do que implantes.

14.1 DISPOSITIVO INTRA-UTERINO MODELO T

Gabriela Costa Chaves

Apresentação

- Modelo T 380 mm^2 de cobre.

Indicações [47]

- O dispositivo intra-uterino (DIU) à base de cobre é indicado na prevenção da gravidez, sendo geralmente rápido o retorno à fertilidade após sua remoção.
- É preferível em mulheres multíparas e monogâmicas, mas é considerado como alternativa em nulíparas.
- É método reversível de ação prolongada (dez anos), podendo permanecer no útero até a menopausa.
- Não protege contra doenças sexualmente transmissíveis e, portanto, recomenda-se uso conjunto de preservativo masculino.

Contra-indicações [8, 47]

- Anemia grave.
- Infecção sexualmente transmissível recente, caso não tenha sido completamente investigada e tratada.
- Sangramento uterino de causa desconhecida.
- Cavidade uterina pequena e malformação uterina congênita.
- Cervicite aguda.
- Neoplasias malignas de colo ou corpo uterino.
- Doença trofoblástica ativa.
- Doença inflamatória pélvica e tuberculose pélvica.

- Imunossupressão definida ou marcada.
- Alergia a cobre, doença de Wilson e diatermia médica.
- Coagulopatias.
- 48 horas a quatro semanas do pós-parto.
- Infecção puerperal.
- Pós-aborto séptico.

Precauções [47]

- Risco de infertilidade caso a usuária desenvolva doença inflamatória pélvica no uso do DIU.
- História de doença inflamatória pélvica, problemas de fertilidade, câncer ovariano, doença valvar cardíaca, endocardite bacteriana (profilaxia antimicrobiana dever ser feita no momento da inserção).
- Uso de terapia anticoagulante.
- Exame ginecológico entre quatro e seis semanas após a inserção.
- Antes da inserção do DIU verificar existência de gravidez. Remoção do DIU caso ocorra gravidez.

Esquemas de administração [47]

- A inserção de DIU deve ser realizada apenas por médicos ou enfermeiros devidamente capacitados, e antecedida de anamnese, exame físico, assepsia e histerometria.
- O momento ideal de introdução é logo depois da menstruação, preferencialmente até o quinto dia do ciclo, porque o canal cervical mais dilatado torna a inserção mais fácil e menos dolorosa, além de evitar a possibilidade de inserção em mulher grávida. No entanto, o DIU pode ser inserido a qualquer momento, desde que se assegure a ausência de gravidez.
- No pós-parto, é recomendável a inserção a partir de seis semanas. O DIU pode também ser inserido logo após curetagem por abortamento não-infectado.
- A reinserção pode ser realizada no mesmo ato da extração de um DIU vencido.
- Não há necessidade de anestesia para inserção do DIU, embora cause dor passageira.
- Recomenda-se observação rigorosa da paciente logo após a inserção. Repouso por curto espaço de tempo é medida eficaz nos casos de hipotensão.
- Indicações para retirada incluem: solicitação da usuária; gravidez, desde que os fios estejam disponíveis; doença inflamatória pélvica ativa; expulsão parcial; sangramento excessivo; vencimento do período de vida útil que é de 10 anos para os T cobre 380 mm2.
- O DIU deve ser removido no início da menstruação.

Efeitos adversos [8, 28, 47]

- Perfuração, deslocamento e expulsão uterina ou cervical.
- Infecção pélvica pode ser exacerbada.
- Menorragia, dismenorréia e dor.
- Na inserção do DIU: dor e sangramento, podendo ocorrer ocasionalmente convulsão epilética e ataque vasovagal.
- Gravidez ectópica (em 0,2%).

Orientações às pacientes [47]

- Orientar para a realização do auto-exame vaginal após a menstruação para constatar a presença do fio do DIU.

Aspectos farmacêuticos 47

- importante evolução na tecnologia inicial dos dispositivos intra-uterinos, tornando-os mais seguros e eficazes que os desenhos antigos. O Tcu380A, produzido por diversos fabricantes, é um DIU em forma de T, com fios de cobre na haste e anéis de cobre nos braços, totalizando 380 mm quadrados de superfície ativa.

Dispositivo Intra-uterino

- Seu período de validade dentro da embalagem original geralmente é de sete anos. Quando vencido o prazo de esterilização, estando os envelopes íntegros, devem preferencialmente receber novo procedimento por óxido de etileno ou radiação. Não devem ser esterilizados por calor (estufa ou autoclave). Cada DIU deve vir acompanhado de instruções para o médico e a paciente, incluindo um cartão que especifica o modelo inserido e a data prevista para remoção com o vencimento da validade.

15.

Métodos de barreira

Lenita Wannmacher

Diafragma é método contraceptivo que impede a progressão dos espermatozóides, apresentando índices de falha maiores que os de contraceptivos orais e dispositivos intra-uterinos[15]. Isso se deve à falta de uso sistemático e à sua incorreta aplicação. Não se demonstrou que associação de diafragma a espermicidas tenha diminuído a falha atribuída ao uso exclusivo do primeiro. Métodos de barreira também protegem contra doenças sexualmente transmissíveis. Também se observou menor incidência de câncer cervical nas mulheres que os utilizavam, provavelmente devida à diminuição de transmissão de subtipos do papilomavírus humano, relacionados com desenvolvimento neoplásico. Como efeitos adversos, são citadas infecção urinária, cuja incidência é maior em mulheres usadoras de diafragma, e síndrome do choque tóxico que, embora rara, acontece quando espermicidas são usados durante a menstruação ou no puerpério ou deixados por mais de 24 horas na vagina[480]. Comparado à esponja, diafragama se mostrou mais eficaz e apresentou menor índice de suspensão do método em um ano[482]. Em relação a capuz cervical, diafragma mostrou igual eficácia contraceptiva e apresentou menor índice de efeitos adversos[483].

Preservativo masculino é método anticoncepcional que protege contra o risco de doenças sexualmente transmissíveis, sobretudo aids[484]. Seu uso é recomendado em toda relação sexual. Revisão Cochrane[485] indica que uso consistente de condoms resulta em 80% de redução na incidência de infecção por HIV. Comparação entre condoms de látex e os que não o são mostrou que os segundos tiveram significativamente maiores taxas de insucesso clínico. A maior proporção de participantes preferiu condoms não-látex[486].

15.1 DIAFRAGMA

Gabriela Costa Chaves

Apresentações

- 60 mm de diâmetro.
- 65 mm de diâmetro.
- 70 mm de diâmetro.
- 75 mm de diâmetro.
- 80 mm de diâmetro.
- 85 mm de diâmetro.

Indicações [28, 47, 487]

- Prevenção de gravidez, mas apresenta índices de falhas (falha teórica de 2,0 e falha de uso de 14,4)* maiores que os de contraceptivos orais e dispositivos intrauterinos. Isso se deve à falta de uso sistemático e à sua incorreta aplicação. Não se demonstrou que uso concomitante de espermicidas tenha diminuído a falha atribuída ao uso exclusivo do diafragma. Também diminui a incidência de câncer cervical nas mulheres que os utilizam, provavelmente devido à diminuição de transmissão de subtipos do papilomavírus humano, relacionados com desenvolvimento neoplásico.

Contra-indicações [47]

- Mulheres virgens.
- Configuração anormal da vagina.
- Cistocele ou rectocele acentuada.

- Anteversão ou retroversão uterina pronunciada.
- Prolapso uterino, fístulas vaginais.
- Tono muscular vaginal deficiente.
- Alterações psíquicas graves ou que impeçam o uso correto.
- Infecção urinária de repetição.
- Cervicocolpites agudas.
- Hipersensibilidade a látex (pode ser utilizado produto de silicone).

Precauções [28]

- Recomenda-se que indivíduos sob alto risco de contaminação ou já infectados pelo HIV não utilizem o diafragma como método de barreira.
- Produtos à base de óleos (óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo para bronzear, vaselina) são danosos para diafragmas de borracha, tornando-os menos eficazes como métodos de barreira para contracepção.

Orientações de uso [47]

- O diafragma é um anel flexível, o qual sustenta delgada membrana de látex, em forma de cúpula, colocado na vagina de modo a cobrir completamente o colo do útero.
- Técnicas de medição do diafragma: o tamanho adequado do diafragma para cada mulher corresponde ao comprimento diagonal do canal vaginal, desde a face posterior da sínfise púbica até o fundo do saco vaginal posterior. A medição deve ser feita por profissional de saúde treinado, por meio da seguinte técnica: introduzir os dedos indicador e médio na vagina até atingir o fundo de saco vaginal posterior; com a ponta do polegar da mesma mão, marcar o local em que o dedo indicador toca a sínfise púbica; retirar os dedos da vagina e medir o diâmetro aproximado; partindo de um número inferior ao diâmetro aproximado, determinado pelo toque vaginal, experimentar as variações de 5 em 5 mm, por meio dos anéis de prova ou, na ausência destes, de um jogo de diafragmas de amostra.
- Os diafragmas devem ser experimentados um a um até se encontrar o que melhor se adapte à vagina. O anel deve tocar as paredes laterais e se assentar confortavelmente entre a sínfise púbica e o fundo de saco posterior.
- Antes da relação sexual, a usuária deve introduzi-lo no canal vaginal, com os bordos pressionados pelos dedos polegar e indicador e a parte côncava virada para cima, empurrando-o para baixo e para dentro do fundo posterior da vagina, até onde seja possível. Com o dedo indicador, empurrar a borda anterior do diafragma até que esta se apóie na face posterior do púbis. Bem colocado, ele não será sentido pela usuária. A colocação pode ser feita até 6 horas antes da relação sexual.
- O diafragma não deve ser removido antes de um período de 6-8 horas após a última relação sexual, e devem-se evitar duchas vaginais nesse período. A usuária deve remover o diafragma, colocando o dedo indicador por trás da sua borda anterior e puxando-o para baixo e para fora. Deve ser removido antes de um período máximo de 24 horas após a inserção.
- Deve ser utilizado em cada relação, independentemente da época do mês.

Efeitos adversos [28, 47, 487]

- Irritação de vagina ou pênis, geralmente devida à hipersensibilidade.
- Infecção urinária e síndrome do choque tóxico que, embora rara, acontece quando diafragma é usado concomitantemente com espermicida durante a menstruação ou no puerpério ou deixado por mais de 24 horas na vagina.

Orientações às pacientes [8]

- Ensinar a identificar o colo uterino por meio de auto-toque vaginal: urinar, lavar bem as mãos e, a seguir, introduzir o dedo na vagina, dirigindo-o para trás. Movendo suavemente o dedo, procurar o colo uterino, cuja forma e consistência se assemelham à ponta do nariz.

- Alertar para, antes do uso, examinar cuidadosamente o diafragma contra a luz para assegurar-se da inexistência de furos ou defeitos.
- Orientar para, após o uso, lavar o diafragma com água e sabonete neutro, enxaguar bem, secar e guardar no estojo próprio, salpicado com amido de milho (o uso de talcos perfumados pode danificar o diafragma e ser prejudicial ao colo uterino e à vagina, além de propiciar alergias).
- Avisar que a vida útil do diafragma é de aproximadamente dois anos.
- Marcar pelo menos mais uma visita após a sessão de orientação, a fim de que se verifique se o uso está correto.

Aspectos farmacêuticos [47]

- Tanto anéis de prova como diafragmas de amostra devem ser lavados com água e sabão e mergulhados em solução anti-séptica por, no mínimo, 30 minutos (por exemplo, glutaraldeído a 2%, hipoclorito de sódio a 1% ou álcool etílico a 70%). Enxaguar bem.

15.2 PRESERVATIVO MASCULINO

Rachel Magarinos-Torres

Apresentações

- 170 mm x 49 mm.
- 180 mm X 52 mm.

Encontram-se disponíveis preservativos de látex e não-látex (poliuretano e estireno-etileno-butileno-estireno).

Indicações [28, 47]

- Contracepção, embora a falha teórica* (2,0) e a de uso* (9,6) sejam maiores dos que as de contraceptivos hormonais e dispositivos intra-uterinos.
- Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e de infecção por HIV.

Contra-indicações [28, 47]

- Anomalias do pênis.
- Hipersensibilidade a látex.

Precauções [28, 47]

- Utilização concomitante com vaselina ou óleos (óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo de bronzeamento) pode danificar preservativos de látex.
- Devem-se utilizar lubrificantes à base de água.
- Observar técnica de colocação.
- Espermicidas não devem ser usados concomitantemente.

Efeito adverso [28, 78]

- Irritação local.

Orientações aos pacientes [28, 47, 488]

- Orientar para utilizar um preservativo novo a cada relação. E utilizar somente um preservativo por vez.
- Orientar para observar a data de validade.
- Recomendar para não utilizar preservativos há muito tempo guardados em locais abafados, como bolsos de calça, carteiras ou porta-luvas de carro.
- Ensinar a técnica de colocação: o preservativo deve ser colocado antes de qualquer contato do pênis com a genitália da parceira. Abrir a embalagem primária com cuidado – nunca com os dentes ou outros objetos que possam danificá-la. Desenrolar o preservativo sobre o pênis ereto até a base, deixando um espaço da

extremidade sem ar, para o sêmen; após a ejaculação, retirar o pênis, ainda ereto, da vagina, pressionando as bordas do preservativo com dois dedos durante a retirada para evitar que o sêmen extravase ou que o preservativo se desprenda e fique na vagina; o pênis não deve ter contato com a área vaginal depois que o preservativo for retirado.
- Orientar para jogar fora depois do uso.

Aspectos farmacêuticos [28, 47, 488]

- O preservativo masculino é produto de certificação de qualidade obrigatória. No Brasil, todos os preservativos devem ter selo de aprovação do Inmetro. O látex é sensível a calor, umidade e luz. As embalagens do preservativo devem ser impermeáveis, opacas e protegidas por folha metálica no seu interior. Os preservativos devem ser guardados em locais frescos e secos, ao abrigo de luz direta.
- A freqüência de ruptura ao ser usado depende da qualidade do preservativo e da técnica de colocação.

ATENÇÃO: a utilização regular de preservativo é recomendada a todas as pessoas sexualmente ativas O preservativo pode ser utilizado isoladamente ou em conjunto com outros métodos (contraceptivo oral ou DIU) para proteger contra a infecção sexualmente transmissível.

REFERÊNCIAS

Fonte: Formulário Terapêutico Nacional, Ministério da Saúdem 2008.

1. Oxford league table of analgesics in acute pain. Oxford: Bandolier, 2007. [Cited 2007 Jul 06]. Available from: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
2. Wannmacher L. Analgésicos não-opióides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 205-13.
3. WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, M. B. C. Febre: mitos que determinam condutas. *Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados*, Brasília, 2004; 1(9):1-6.
4. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2007. Oxford: Update Software.
5. Eiland LS, Berger BA. Pediatric OTC medications. Part III: fever. *US Pharmacist* 2003; 28 (12). [Cited 2007 Jun 17]. Available from: <http://www.unb.br/fs/farmacologiaclinica/analgesicosantipireticosetratamentodaenxaquecalenita.pdf>.
6. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000; 105: 1009-12.
7. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 224-7.
8. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <http://www.bnf.org>.
9. Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction? *Am J Ther* 2000; 7: 99-114.
10. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 671-715.
11. Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther* 2000; 7 (2):123-34.
12. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000; 2:223-38.
13. Tréluyer JM, Tonnelier S, d'Athis *P*, Leclerc B, Jolivet-Landron I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001; 108:73.
14. Averbuch M, Katzper M. Severity of baseline pain and degree of analgesia in the third molar post-extraction dental pain model. *Anesth Analg* 2003; 97 (1):163-7.
15. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:1563-6.
16. Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55 (4):405-12.
17. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 280-4.

18. Wannmacher L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Selecionados*, Brasília, 2005;2(5):1-7.
19. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrone for acute postoperative pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
20. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrone for acute renal colic pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
21. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, Campos S, Barragan S, De Leon Gonzalez M, Kesselring GL; Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr*, (Phila) 2001; 40 (6):313-24.
22. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard *P*, Fathi M, Pichard C, Romand JA. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004; 30:401-7.
23. Oborilova A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 608-15.
24. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(11):821-9.
25. Schonhofer PS. Dipyrone (Metamizol): Restored to Good Reputate? *Internistiche Praxis* 1999; 39: 184 -5. Availale from: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html>.
26. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996; 7:533-5.
27. Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob *P*, et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119 (2):176-9.
28. World Health Organization. *WHO model formulary 2006*. Geneva: WHO; 2006. Available from: <http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>
29. Klasco RK, editor. USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov. br>.
30. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
31. Klasco RK, editor. *Martindale*: the extra pharmacopoeia. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
32. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook 2005-2006*. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
33. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. [Citado 2007 jul. 11]. Disponível em: <http://bulario.bvs.br>.
34. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 14th. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.

35. British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonata and Paediatric Pharmacists Group. *British National Formulary for Children*. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPCH Publications; 2007.
36. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug information*. Bethesda, MD: ASHP; 2006.
37. Wannmacher L, Ferreira MBC. Enxaqueca: Mal Antigo Com Roupagem Nova. In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Selecionados*, Brasília, 2004;1(8):1-7.
38. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Drug therapy: migraine – current understanding and treatment. *New Engl J Med* 2002; 346: 257-70.
39. Morillo LE. Migraine headache. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2004 (based on August 2003 search)
40. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE.Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63.
41. Morey SS. Guidelines on migraine: Part 5. Recommendations for specific prophylactic drugs. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2535-9.
42. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric Migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007 Jun 5.
43. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3486-92.
44. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55:210-7.
45. Moore A, Mcquay H. Migraine special issue. *Bandolier Extra: Evidence-based health care.* January 2002:1-12.
46. Pharmacological prevention of migraine: to be considered case by case. *Prescrire In* 2006; 15 (85):184-8.
47. Wannmacher L, Bermudez JAZ, Reis, ALA, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE, Luiza VL, Bonfim J R.A, Silver LD, Marín N. *Formulário Terapêutico Nacional*. Rio de Janeiro : ENSP; 2000. [mimeo]
48. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby *P*, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald´s Heart Disease*. 7th.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 713-66.
49. Food and Drug Administration's Pregnancy Category. In: DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
50. UpToDate online [Internet] version 15.3. Propranolol. In: UpToDate, Rose BD editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www. utdol.com/utd/content/search. do?search = propranolol&searchOffset = 0&source = MISSPELL>.
51. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002*. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. [CD-rom]
52. Wannmacher L, Ferreira MBC. Anti-inflamatórios não-esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fun-

damentos da terapêutica racional. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 296-305.

53. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al,* for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
54. Bombardier C, Lame L, Reicin A, *et al,* for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
55. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619-23.
56. Garner SE, Fidan DD, Frankish RR, Judd MG, Shea BJ, Towheed TE, Tugwell *P*, Wells G. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
57. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butll Groc* 2002; 15:13-5.
58. Singh D. Merck withdraws arthritis drug worldwide. *BMJ* 2004; 329: 816.
59. Toxicidad de los inibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib. *Butll Groc* 2000;13:8-10.
60. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316:333-8.
61. Gotzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2006 (based on December 2006 search)
62. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005:521-7.
63. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. In: OPAS. *Uso* Racional de Medicamentos Temas Selecionados, Brasília, 2004;2(1):1-6.
64. Wannmacher L. Anti-inflamatórios não esteróides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2007: 254-60.
65. Mehta DK, Ryan RSM, Hill S, eds. *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Department of Medicines Policy and Standards, WHO; 2007.
66. Wannmacher L. Anti-inflamatórios. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 261-9.
67. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1587-612.
68. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing

Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 405.

69. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005:364.
70. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278:925-31.
71. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
72. Ausejo M, Saenz A, Pham B, *et al*. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 595-600.
73. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998; 316: 811–8.
74. Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Van Reesema DRS, et al. Low-dose prednisolone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease- modifying properties, and side-effects. *Ann Intern Med* 2002: 136:1–12.
75. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 406.
76. Choy EHS, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology* 2005; 44 (11):1414-21.
77. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
78. Klasco RK, editor. USP DI. Advice for the Patients [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2007 May 5]. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
79. Underwood M. Gout. In: *BMJ Clinical Evidence*, 2007. Web publication date: 01 Feb 2007 (base don June 2006 search) [Cited 2007 Jul 07]
80. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
81. Lubianca Neto JF. Antialérgicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:329-40.
82. Pinheiro RM, Wannmacher. Farmacologia dos autacóides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007:129-44.
83. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *New Engl J Med* 2004; 351:2203-17.
84. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 53th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <http://www.bnf.org>.
85. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica.

Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM>.

86. Stelmach R, do Patrocinio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128 (5):3140-7.
87. Fuchs FD. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:342-9.
88. Del Mar C. Sore throats and antibiotics. *BMJ* 2000; 320: 130-1.
89. Young JM, Ward JE. General practitioners´use of evidence databases. *Med J Aust* 1999; 170:56-8.
90. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? In: *OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Selecionados,* Brasília, 2004; 1(4):1-6.
91. Avorn J, Solomon D H. Cultural and Economic Factors that (Mis) Shape Antibiotic Use: The Nonpharmacologic Basis of Therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133:128-35.
92. Wenzel R *P*, Edmond M B. Managing Antibiotic Resistance. *N Engl J Med* 2000; 343:1961-3.
93. Wannmacher L. Antibióticos betalactâmicos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 280-7.
94. Reese RE, Betts RF. Principles of Antibiotic Use. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts´ a practical approach to infectious diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2003:998-1042.
95. Petri WA. Penicilins, cephalosporins, and other β-lactam antibiotics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1127-54.
96. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (12):2419-28.
97. Reese RE, Betts RF. Antibiotic uses. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts´a pratical approach to infectious diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1058-61.
98. Machado ARL. Aminoglicosídeos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 377-81.
99. UpToDate 2007 [Database on the Internet]. Vincristine Sulfate. Available from: <http://www.uptodate.com>.
100. Wannmacher L. Sulfas, trimetoprima-sulfametoxazol e anti-sépticos urinários. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 392-9.
101. Erickson BA, Jang T, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Feb 2007 (based on July 2006 search) [Cited 2007 Jul 08]
102. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. *Handbook of antibiotics*. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 446-62.

103. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. Brasília, DF; 2005.
104. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1182-7.
105. Fuchs FD. Macrolídeos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:369-72.
106. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
107. World Health Organization. *The Selection and Use of Essential Medicines*. Geneva: WHO Technical Report Series 920; 2004:11.
108. Solomon AW et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N Engl J Med* 2004; 351(19):962-70.
109. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353:1236-44.
110. Addy LD, Martin MV. Azithromycin and dentistry – a useful agent? *Br Dent J* 2006; 197(13):141-3.
111. Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Azithromycin-induced hepatoxicity. *Am J Med* 2005; 118 (12):1438-9.
112. Tarlow MJ. Macrolides in the management of streptococcal pharyngitis/tonsilitis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:444-8.
113. Machado ARL. Fluorquinolonas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 382-91.
114. Neuhauser MM, Weinstei RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. Implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289: 885-8.
115. Behar P. Anaerobicidas: Metronidazol, Clindamicina e Lincomicina. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). *Farmacologia clínica:* fundamentos da terapia racional. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 400-6.
116. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts´A pratical approach to infectious diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1131-4.
117. Muzyka BC. Oral fungal infections. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1): 49-65.
118. Milillo L, Lo Muzio L, Carlino P, Serpico R, Coccia E, Scully C. Candida-related denture stomatitis: a pilot study of the efficacy of an amorolfine antifungal varnish. *Int J Prosthodont* 2005; 18 (1):55-9.
119. Wannmacher L. Antifúngicos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 311-6.
120. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
121. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Nov 2005 (based on June 2006 search).

122. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92 (2):170 -9.
123. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized, double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7.
124. Van Roey J, Haxaire M, Kamya M, Lwanga I, Katabira E. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(2): 144-50.
125. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
126. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
127. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
128. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
129. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young *P*, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
130. Addiss D, Gamble C, Garner *P*, Gelband H, Ejere H. Albendazole for lymphatic filariasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
131. Loukas A, Hotez PJ. Chemotherapy of helmintic infections. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006:1073-93.
132. Stolk WA, VAN Oortmarssen GJ, Pani SP, DE Vlas SJ, Subramanian S, DAS PK, Habbema JD. Effects of ivermectin and diethylcarbamazine on microfilariae and overall microfilaria production in bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (5): 881-7.
133. Urbani C, Albonico M. Anthelminthic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Trop* 2003; 86: 221-3.
134. Montresor A, Awasthi S, Crompton DW. Use of benzimidazoles in childrenyounger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop* 2003; 86: 223-32.
135. Dans L, Martínez E. Amoebic dysentery. In: *BMJ Clinical Evidence* [Web publication date: 01 Jan 2007 (based on July 2006 search)
136. Escobedo AA, Canete R, Gonzalez ME, Pareja A, Cimerman S, Almirall *P*. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 499-504.

137. Cimerman B, Camilo Coura L, C Salle JM, Gurvitz R, Rocha RS, Bandeira S, et al. Evaluation of secnidazole gel and tinidazole suspension in the treatment of giardiasis in children. *Braz J Infect Dis* 1997; 1:241-7.
138. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal* Med 2007; 12 (3):214-23.
139. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner *P*. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
140. Peyron F, Wallon M. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2 (8):1269-74.
141. Gilbert RE, Harden M, Stanford MR. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
142. Olliaro *P*. Congenital toxoplasmose. [Web publication date: 01 Jun 2004 (based on March 2004 search).
143. Phillips MA, Stanley SL. Chemotherapy of protozoal infections. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 1049-72.
144. World Health Organization. *WHO Model Formulary 2004*. Geneva: WHO; 2004. Available from: <http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>.
145. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104: 325-7.
146. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Moore CA, et al. The China – U.S. Collaborative Project Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90.
147. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
148. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
149. Hartman M, van Ede A, Severens JL *et al*. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 902-8.
150. Kliemann FAD, Monte TL. Antiepilépticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 536-53.
151. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. BMJ 2006; 332:339-42.
152. Sills GJ. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy Res 2003, 53: 2-6.
153. Deckers CL, Hecster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus politherapy for epilepsy: a multicenter double blind randomized srudy. Epilepsia 2001; 42:1387-94.
154. Leppik IE. Monotherapy and polypharmacy. Neurology 2000; 55(Supl 3): S25-S29.
155. Deckers CL. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy Res 2003; 53: 10-14.

156. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005: 239.
157. Shorvon S. A handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Science; 2000: 248.
158. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2005:
159. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 2000; 356:323-9.
160. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002; 58 (Suppl 5): S2-S8.
161. Avoli M, Rogawaski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. Epilepsia 2001; 42:445-57.
162. Shorvon S. The management of status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2001; 70 (Suppl II): II22-II27.
163. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ 2005; 331: 673-77.
164. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001; 345: 631-7.
165. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. Pediatr Emerg Care 1997; 13:92-4.
166. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005:243.
167. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. Int Rev Neurobiol 2007; 81:273-85.
168. Report OMS WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2007 [Unedited prepublication] Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html>.
169. Posner E. Absence seizures in children. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 Feb [cited2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0317/0317_I1.jsp>.
170. Geddes J, Briess D. Bipolar disorder: treatments for mania. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from:
171. Marson A, Ramaratnam S. Epilepsy. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/nud/1201/1201.jsp>.
172. Hazell P. Depression in children. May go unnoticed and untreated. BMJ 2002; 325:229-30.
173. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
174. Howard LM, Hoffbrand S, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
175. Hazell P. Depression in adolescents. BMJ 2007; 335:106-7. [Editorial]

176. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. BMJ 2007 335: 142.
177. Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
178. Antidépresseurs IRS et malformations congénitales. Rev Prescr 2006; 26 (273):430-1.
179. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. BMJ 2000; 320:26-30.
180. Wannmacher L. Fármacos usados nos distúrbios afetivos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 587-604.
181. Wannmacher L. Depressão maior: da descoberta à solução. In: OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2004. [OPAS, volume 1, número 5].
182. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann Fam Med 2005; 3 (5):449-56.
183. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326 (7397): 1014.
184. Barbui C, Butler R, Cipriani A, Geddes J, Hatcher S. Depression in adults (drug and other physical treatments). BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Jun 2007 (based on April 2006 search)]
185. Keck PE Jr, McElroy SL. Redefining mood stabilization. J Affect Disord 2003; 73: 163-9.
186. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
187. Stage KB; Danish University Antidepressant Group. Orthostatic side effects of clomipramine and moclobemide during treatment for depression. Nord J Psychiatr 2005; 59(4): 298-301.
188. Dusseldorp E, Spinhoven P, Bakker A, van Dyck R, van Balkom AJ. Which panic disorder patients benefit from which treatment: cognitive therapy or antidepressants? Psychother Psychosom 2007; 76 (3): 154-61.
189. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67 (2):269-76.
190. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, et al. Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depression. A Randomized Controlled Trial in Patients Older Than 59 Years. JAMA 1999;281:39-45.
191. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK,

Findling RL, Moses-Kolko EL. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. J Clin Psychopharmacol 2006 ; 26 (4):353-60.

192. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 2007; 130 (1-2):66-75.
193. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
194. McKenzie MS, McFarland BH. Trends in antidepressant overdoses. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16 (5):513-23.
195. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. Bipolar Disord 2003; 5: 180-8.
196. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
197. Geddes J, Briess D. Bipolar Disorder. BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 May 2006 (based on November 2004 search)]
198. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long- term treatments. Acta Psychiatr Scand 2003; 108:4-14.
199. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatr 2003; 64:144-51.
200. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software
201. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
202. Informacion de Medicamentos para el Professional Sanitário (United Sates Pharmacopea, 1994, 14th edition) 2a Edicion Española. Ministério de Sanidad y Consumo -Secretaria General Técnica, Madrid.
203. Medicamentos Lexi-Comp Manole: uma fonte abrangente para médico e profissionais de saúde. Charles F Lacy, Lora L Armstrong, Morton P. Goldman, Leonard L Lance – Barueri, SP: Manole; USA: Lexi Comp INC 2009.
204. Rieder CRM, Rotta FT. Antiparkinsonianos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 554-63.
205. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 53th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <http://www.bnf.org>.

206. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58:11-7.
207. Nadeem Z, McIntosh A, Lawrie S. Schizophrenia. BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Nov 2006 (based on September 2005 search)]
208. Moreira LB, Costa AF, Fuchs FD. Antipsicóticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:577-86.
209. Wannmacher L Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? In: OPAS. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília, DF; 2004. [OPAS, v. 1, n. 12].
210. Davis JM.The Choice of Drugs for Schizophrenia. N Engl J Med 2006; 354 (5): 518-20. [Editorial]
211. Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
212. Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
213. Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
214. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
215. UpToDate online [Internet] version 15.3. Hydrochlorothiazide.In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=hydroclorothiazide&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
216. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
217. Guimarães FS. Hipnóticos e ansiolíticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 564-76.
218. Wannmacher L. Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios. In: OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2007. [OPAS, v. 4, n. 5].
219. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. Can Med Assoc J 2000; 25: 225-33.
220. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Brunton LA, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 401-27.

221. Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004; 8 (24):1-125.
222. Carlson G, Roy-Byrne P. Treatment of generalized anxiety disorder: do benzodiazepines still have a role? In: Nutt D, Rickels K, Stein D, eds. Generalized anxiety disorder. London: Martin Dunitz; 2002:111-23.
223. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. World J Biol Psychiatry 2002; 3: 171-99.
224. Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. BMJ 2006; 333:424-9.
225. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2005; 8 (1):107-29.
226. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. CMAJ 2007; 176 (10):1449-54.
227. Hsin YL, Chuang MF, Shyu WC, Lin CY, Chen YH, Harnod T. Adult-onset autosomal dominant myoclonic epilepsy: report of a family with an overlooked epileptic syndrome. Seizure 2007;16 (2):160-5.
228. Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. Neurology 2007; 68 (21): 1826-30.
229. McKelvie R. Heart failure. In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Jan 2007 (based on February 2006 search)]
230. Gus M, Rohde LE, Fuchs FD. Fármacos usados em insuficiência cardíaca. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 705-18.
231. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525-33.
232. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289:871-8.
233. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2004; 10:155–64.
234. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
235. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.

236. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. Exp Rev Cardiov Med 2003; 1: 35-41.
237. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. JAMA 1997; 277: 739-45.
238. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995; 273:1450–6.
239. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Eng J Med 1987; 316:1429-35.
240. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Eng J Med 1991; 325: 669-77.
241. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in assimptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Eng J Med 1992; 327: 685-91.
242. Dicionário de Administração de Medicamentos na Enfermagem 2005/2006. 4ª. ed. Rio de Janeiro: EPUB; 2004
243. UpToDate line [Internet] version 15.3. Furosemide. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=furosemide&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
244. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJA, Hoffman BB. Farmacologia integrada. São Paulo: Manole; 1999. 606p.
245. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
246. Zimerman L, Fuchs FD. Antiarrítmicos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:719-32.
247. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. The Cardiac Arrhythmia Supression Trial (CAST): Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. N Engl J Med 1991; 324: 781-8.
248. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
249. Zebis LR, Christensen TD, Thomsen HF, Mikkelsen MM, Folkersen L, Sorensen HT, Hjortdal VE. Practical regimen for amiodarone use in preventing postoperative atrial fibrillation. Ann Thorac Surg 2007; 83 (4):1326-31.
250. Giri A, White M, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 830-6.
251. Gosselink ATM, Crijns HJ, Van Gelder IC, et al. Low-dose amiodarone formaintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. JAMA 1992; 267: 3289-93.

252. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann J-F. Antiarrhythmic Drugs for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2006: 166 (7):719-28.
253. Crijns HJGM, Van Gelder IC, Kingma JH, et al. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by class IC drug. Eur Heart J 1994; 15:1403-8.
254. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrythmias. J Am Coll Cardiol 1996; 27:67-75.
255. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe heart failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. Lancet 1994;344:493-8.
256. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out- of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 1999; 341:871-8.
257. Suttorp MJ, Kingma JH, Tjon RM, et al. Efficacy and safety of low and high dose sotalol versus propranolol in the prevention of supraventricular tachyarrythmias early after coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 100: 91-96.
258. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald´s Heart Disease. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 713-66.
259. Sticherling C, Behrens S, Kamke W, Stahn A, Zabel M. Comparison of acute and long- term effects of single-dose amiodarone and verapamil for the treatment of immediate recurrences of atrial fibrillation after transthoracic cardioversion. Europace 2005; 7(6):546-53.
260. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, de Belder MA. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. Heart 2006; 92 (9):1278-84.
261. Cardoso SR, Martins C. Interação droga-nutriente [Drug-food interactions]. Curitiba: Nutro-Clínica; 1998.
262. UpToDate online [Internet] version 15.3. Atenolol.In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www. utdol.com/utd/content/search.do?search=atenolol&searchOffset=0&source=MISSP ELL>.
263. UpToDate online [Internet] version 15.3. Verapamil. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www. utdol.com/utd/content/search.do?search=verapamil&searchOffset=0&source=MISS PELL>.
264. Martins C, Moreira SM, Pierosan SR. Interações droga-nutriente. 2a. ed. Curitiba: NutroClínica; 2003.
265. Polanczyk CA, Gus M, Fuchs FD. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:644-67.

266. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double- blind trial of aspirin in prevention of miocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340:1421-4.
267. Danchin N, Durand E. Acute myocardial infarction. In: BMJ Clinical Medicine. [Web publication date: 01 Mar 2006 (based on August 2004 search)]
268. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502.
269. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-53.
270. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71–86.
271. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? Lancet 2007;369: 168-9.
272. The Scandinavian Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383-9.
273. Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, Pedersen TR, Kjekshus J; 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 2004; 364 (9436):771-7.
274. Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292 (11):1307-16.
275. O'Toole L. Angina (stable). BMJ Clinical Evidence. Web publication date: 01 Apr 2007 (based on December 2005 search)]
276. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald´s Heart Disease. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1281-354.
277. . Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004; 363 (9411):757-67.
278. Destors JM, Boissel JP, Philippon AM, et al. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. Fundam Clin Pharmacol 1989; 3:597–611.

279. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris: the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J 1996; 17:76–81.
280. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. Clin Cardiol 1993; 16: 54–58.
281. Hall R, Chong C. A double-blind parallel-group study of amlodipine versus long- acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. Cardiology 2001; 96:72–77.
282. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerine reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. J Intern Med 1998; 243:25–31.
283. Natarajan M. Angina (unstable). BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Oct 2005 (based on March 2004 search)]
284. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald´s Heart Disease. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1243-79.
285. Antman EM. ST-elevation myocardial infarction management. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald´s Heart Disease. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 1167-226.
286. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 1986; 73:331–7.
287. HINT Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Br Heart J 1986; 56:400–13.
288. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6:199-226.
289. ISIS-1 Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1986; 2:57-65.
290. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318:1730–7.
291. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B study. Circulation 1991; 83:422–37.
292. Douchet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary or restenosis after coronary artery angioplasty. Circulation 2000; 101:955–61.
293. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease:an overview of randomized trials. Clin Cardiol 1998; 21: 633–41.

294. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, et al. Early nifedipine in acute myocardial infarction: the TRENT study. BMJ 1986; 293:1204–8.
295. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction: the Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. Arch Intern Med 1993; 153:345–53.
296. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 598–604.
297. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomised trials. Circulation 1998;97:2202–12.
298. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361: 13–20.
299. UpToDate online [Internet] version 15.3. Amlodipine. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=amlodipine&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
300. Strife JL, Ball WS Jr, Towbin R, Keller MS, Dillon T. Arterial occlusions in neonates: use of fibrinolytic therapy. Radiology 1988 Feb;166(2):395-400.
301. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: A Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166:2307-13.
302. Up To Date online [Internet] version 15.3. Simvastatin. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=simvastatin&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
303. Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 668-83.
304. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. Lancet 2006;368(9529):6-8.
305. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2004. Oxford: Update Software.
306. The ALLHAT Of.cers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981-97.
307. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H,

Poulter NR; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 49 (4):839-45.
308. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47(3):352-8.
309. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366 (9496):1545-53.
310. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
311. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24 (11): 2131-41.
312. Cruickshank JM. New guidelines on hypertension. Lancet 2006; 368 (9536): 641. [Letter]
313. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
314. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364 (9446): 1684-9.
315. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Lyle PA, Zhang Z, Edelman JM. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? Blood Press 2007; 16 (1): 6-12.
316. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart. Lancet 2006; 367: 627-8.
317. Wannmacher L. Manejo da hipertensão na gravidez: o pouco que se sabe. In: OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2004. [OPAS, v. 1 n. 11]
318. UpToDate online [Internet] version 15.3. Methyldopa. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=methyldopa&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
319. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
320. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension 2006; 48 (3):374-84.

321. Hoffman B, Page C, Curtis M, Walker M, Sutter M. Farmacologia integrada. 2a. ed. São Paulo: Manole; 2004.
322. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290 (21): 2805-16.
323. Blood Pressure Lowering Treatment Triallists´Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000; 355: 1955-64.
324. Estacio RO, Barriet W, Jeffers MS, Hiatt WB, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of Nisoldipine as compared with Enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645-52.
325. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:597-603.
326. Wright JT JR, Bakris G, Greeene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effectof blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288:2421-31.
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting–enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348:583-92.
328. Shankar PK, Vidyasagar S, Adiga S, Naidu MU, Usha Rani P, Rao D, et al. cy and tolerability of trandolapril in mild to moderate hypertension--a double blind comparative clinical trial with enalapril in Indian population. Indian J Physiol Pharmacol 2006; 50 (4): 421-6.
329. Otero ML, Claros NM; Study Investigators Group. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. Clin Ther 2005; 27 (2):166-73.
330. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97:122-40.
331. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 959-61.
332. UpToDate online [Internet] version 15.3. sodium nitroprusside. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=sodiumnitroprusside&search Offset=0&source=MISSPELL>.

333. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaignr A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999: 341:709-17.
334. Guglin M, Awad KE, Polavaram L, Vankayala H. Aldosterone antagonists: the most underutilized class of heart failure medications. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7 (1): 75-9.
335. Gao X, Peng L, Adhikari CM, Lin J, Zuo Z. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. J Card Fail 2007; 13 (3):170-7.
336. Chang SC, Chang HI, Chen FJ, Shiao GM, Wang SS, Lee SD. Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with non-alcoholic cirrhosis and tense ascites. J Hepatol 1997; 26:833-8.
337. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Ginès P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. J Hepatol 1997; 26:614-20.
338. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. J Hypertens 2006; 24 (11): 2285-92.
339. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2006; 70 (12):2116-23.
340. Salvador DRK, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FER. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
341. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 2006; 333:420.
342. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
343. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277:739-45.
344. Neaton, JD; Grimm Jr, RH; Prineas, RJ et al. Treatment of mild hypertension Study (TOMHS): final results. JAMA 1993; 270:713-24.
345. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289 (19):2560-72.
346. UpToDate online [Internet] version 15.3. Dopamine. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=dopamine&searchOffset=0&source=MISSPELL>.
347. Wannmacher L, Costa AF. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. Brasília;2004. (OPAS, v. 1, n. 10]

348. Reinhardt SC, Vaughan CJ. Statins in acute coronary syndromes. Drugs Today Barc2002; 38: 339-50.
349. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta- analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282:2340-6.
350. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic Lipid-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Background Paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004; 140 (8): 650-8.
351. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high- risk conditions. J Vasc Surg 2007; 45 (4):645-54.
352. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo- controlled trial. Lancet 2002; 360:7–22.
353. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345:1583-92.
354. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006; 332:1115-24.
355. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360 (9326): 7-22.
356. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundy M, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet 1990; 2: 392-5.
357. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
358. Malouf R, Grimley Evans J, Areosa Sastre A. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
359. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
360. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
361. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. Am J Hypertens 2000; 13:105-10.
362. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double- masked, randomized control trial of iron supplementa-

tion in early infancy in healthy term breast-fed infants. J Pediatr 2003; 143:582-6.
363. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
364. Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
365. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
366. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular- weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. Arch Intern Med 2000; 160:229-36.
367. Ozgonenel B, O'malley B, Krishen P, Eisenbrey AB. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. Am J Hematol 2007 Aug 2; [Epub ahead of print]
368. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald´s Heart Disease. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1789-806.
369. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1231-66.
370. Massel D, Little SH. Risks and Benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001;37: 569-78.
371. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al, for the Warfarin– Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1493-5.
372. Keller T, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD005158.
373. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trialof clopidogrelversus aspirin in patients in risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329.
374. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355:1295-302.
375. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. MJA 2002; 177:343-344.
376. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349:1569-81.
377. Grupo Italiano per Lo Studio Della Streptochinase Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolitic therapy in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1:97-402.

378. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
379. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000; 27:2203-14.
380. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, van Rensburg J, et al for the Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 12: 719-26.
381. Ell C, Schoerner C, Solbach W, Stolte M, Vieth M, et al. and the AMOR Study Group. The AMOR Study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxycillin and metronidazole for eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:685-91.
382. Coelho LC, Léon-Barúa R, Quigley E and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Associations of Gastroenterology (AIGE). Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2000; 95:2688-91.
383. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on the identification and treatment of Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease in adults. Am J Health Syst Pharm 2001; 58: 331-7.
384. Malfertheiner P, Mégraud F, O´Morain C, Hungins AP, Jones R and The European Helicobacter pylori Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-80.
385. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <http://www.bnf.org>.
386. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2- receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesaphagitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:467-75.
387. Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellá L, Pera A. Effectivenes of Helicobacter pylori eradication treatments in a primary care setting in Italy. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1269-75.
388. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2000; 27:2203-14.
389. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptoms relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. Gastroenterology 1997; 112:1798-810.
390. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-

induced Ulcer Management (OMNIUM) Study roup. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338:727-34.
391. Suerbaum S, Michetti P. Medical Progress: Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-86.
392. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
393. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-80.
394. Brandão ABM. Antieméticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:801-13.
395. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
396. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: A randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. Am J Med 1990; 89: 597-601.
397. Rees J. Asthma control in adults. BMJ 2006; 332:767-71.
398. Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
399. Bisgard H, Szefler S. Long acting b2 agonists and paediatric asthma. Lancet 2006; 367: 286-8.
400. Salpeter, SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-Analysis: Effect of Long- Acting [beta]-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. Ann Intern Med 2006; 144 (12): 904-12.
401. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial. Chest 2006; 129: 15-26.
402. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
403. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
404. Stelmach R, do Patrocinio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. Chest 2005; 128 (5): 3140-7.
405. McDonald NJ, Bara AI, McKean M. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
406. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel

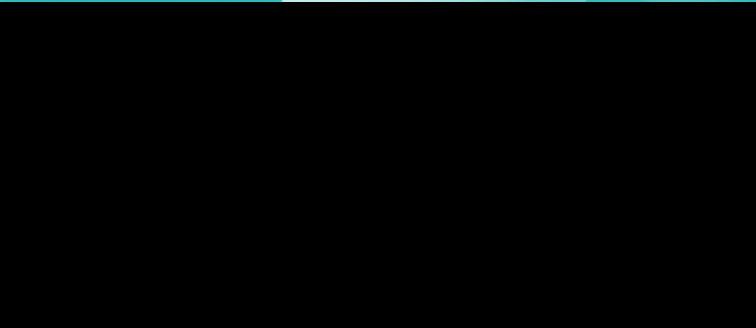
report 2: Guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; April 1997. [Publication No. 97-4051].
407. Cates C. Chronic asthma. BMJ 2001; 323: 976-9.
408. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
409. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
410. World Health Organization (WHO) and National Heart, Lung, and Blood Institute (U.S.) (NHLBI). Global Initiative for Asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995 (revised 1998). 249 p.
411. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. Thorax 1993; 48 (Suppl): 1-248.
412. Klasco RK, editor. USP DI. Advice for the Patients [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2007 May 5]. Available form: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
413. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0302/0302.jsp>.
414. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: acute asthma treatments. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501_I4.jsp>.
415. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Acute asthma treatments. BMJ Clinical Evidence [online] 2006 Aug [cited 2007 May 25]. Available from: <http://www.clinicalevidence. com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501.jsp>.
416. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2354-9.
417. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kron[on]berg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams' textbook of endocrinology. 10th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003: 374-421.
418. Ngo AS, Lung Tan DC. Thyrotoxic heart disease. Resuscitation 2006; 70 (2): 287-90.
419. Wareham NJ, O´Rahilly S. The changing classification and diagnosis of diabetes. New classification is based on pathogenesis, not in insulin dependence. BMJ 1998; 317:359-60.
420. Wannmacher L. Antidiabéticos orais: comparação entre diferentes intervenções. In: OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2005. [OPAS, v. 2, n. 11].
421. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
422. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. Lancet 2001; 358:739-46.

423. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Lancet 1998; 352:832-3.
424. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 52nd. ed. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing; September 2006. Available from: <http://www.bnf.org/bnf/bnf>.
425. Crespí-Monjo M, Delgado-Sánchez O, Ventayol-Bosch P, Lafuente-Fló A, Pinteñoblanco M, Escrivá-Torralva A, Puigventóslatorre F, Martínez-López I. Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Farm Hosp (Madrid) 2004; 28 (6):426-32.
426. Lindberg G, Lindblad U, Melander A. Sulphonylureas for treating type 2 diabetes mellitus (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
427. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2004; 64 (12): 1339-58.
428. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, et al. Three- year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22(6):477-82.
429. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, Marchionni N, Mannucci E. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. Diabetes Metab Res Rev 2007 Mar 23; [Epub ahead of print]
430. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34) Lancet 1998; 352: 854-65.
431. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
432. Vooijs GP, Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995: 62 (1):101–6.
433. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Jul 2006 (based on December 2005 search)]
434. Focan C, Beauduin M, Majois F, Canon J-L, Cusumano G, Focan-Henrard D, Lobelle J-P, for the Adjuvant Breast Cancer Project, Belgium. High-Dose Oral Medroxyprogesterone Acetate or Tamoxifen as Adjuvant Hormone Therapy for Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: Randomized Trial with 7-Year Update. Clin Breast Cancer 2004; 5:136-41.
435. von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mösch R, et al., for the South West German Gynecologic Oncology Group (SWGGOG). Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer—a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. Eur J Cancer 2002; 38: 2265-71.
436. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J,Ritenbaugh C,HubbellFA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med 2004; 350: 991-1004.

437. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento- Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2002; 162:1409-15.
438. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002; 287:2668-76.
439. Amory JK, Page ST, Bremner WJ. Drug insight: Recent advances in male hormonal contraception. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2 (1):32-4.
440. Trussell J, Vaughan B. Method-Related Discontinuation and Resumption of Use: Results from the 1995 National Survey of Family Growth. Fam Plann Perspect 1999; 31 (2): 64-72,93.
441. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. Fam Plann Perspect 1998; 30 (1):24–29,46.
442. Lubianca JN, Wannmacher L.Contraceptivos Orais. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 855-66.
443. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery systems. Am J Obstet Gynecol 2004; 190 (4 suppl 1): S39-S48.
444. Wannmacher L. Novas opções contraceptivas. In: OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2006. [OPAS 2006. v. 3, n. 7]
445. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323: 131-4.
446. Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
447. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
448. American Academy of Pediatrics. Committee on Adolescence. Emergency contraception (Policy Statement). Pediatrics 2005; 116(4):1026-35.
449. von Hertzen H et al; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet 2002; 360:1803-10.
450. Cheng L, Gülmezoglu AM, Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Look PFA. Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
451. Wannmacher L. Contracepção de emergência: evidências versus preconceitos. In: OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados. Brasília; 2005. [OPAS, v. 2, n. 6].

452. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
453. Truitt ST, Fraser A, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
454. Loose DS, Stancel GM. Oestrogens and progestins. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 1541-71.
455. von Hertzen H, Piaffio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet 2002, 360:1803-10.
456. Boletin médico de IPPF: recomendación del IMAP sobre la dosis única de levonorgestrel para la anticoncepción de emergencia, junho 2003; 37(30). In: Aldrighi JM, Petta CA, eds. Anticoncepção: aspectos contemporâneos. São Paulo: Atheneu; 2005. 224 p.
457. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos orais. In: Fuchs Fd, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
458. Draper BH, Morroni C, Hoffman M, Smit J, Beksinska M, Hapgood J, Merwe L. Depot droxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
459. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, Debanne SM. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Am J Obstet Gynecol 2005; 192 (1): 42-7.
460. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues C, Lopez LM. Combination injectable contraceptives for contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
461. Hall PE. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem/Cyclo-Provera. Int J Gynaecol Obstet 1998; 62 (Suppl 1): S43-S56.
462. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
463. Aedo AR, Landgren BM, Johannisson E, Diczfalusy E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. Contraception 1985; 31:453-69.
464. Oriowo MA, Landgren B-M, Stenström B, Diczfalusy E. A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. Contraception 1980; 21:415-24.
465. Bassol S, Hernandez C, Nava MP, Trujillo AM, Luz de la Cruz D. A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. Contraception 1995; 51: 307-11.
466. Bassol S, Craviotto MC, Durand M, Bailon R, Carranza S, Fugarolas J et al. Mesigyna. Once-A-Month Combined Injectable Contraceptive: Experience in Latin America. Contraception 2000; 61:309-16.

467. Tiras MB, Noyan V, Fener N, Guner H, Yildirim M, Darney PD. Effects of a monthly injectable steroidal contraceptive, Mesigyna, on menstrual pattern, lipoproteins, and coagulation parameters. Contraception 2001; 63:151–3.
468. Guazzelli CAF, Jacobucci MSBM, Barbieri M, Araújo FF, Moron AF. Monthly injectable contraceptive use by adolescents in Brazil: evaluation of clinical aspects. Contraception 2007; 76:45–8.
469. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Apr 2007 (based on June 2006 search)]
470. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
471. Eichenfield LF, Bogen ML. Absorption and efficacy of miconazole nitrate 0.25% ointment in infants with diaper dermatitis. J Drugs Dermatol 2007; 6 (5):522-6.
472. Brown D Jr, Henzl MR, LePage ME, et al. Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis: comparison with miconazole nitrate and placebo. J Reprod Med 1986; 31:1045–8.
473. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. J Eur Acad Dermatol Venereol 1996; 7 (Suppl 1): S15-S22.
474. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename. 4ª. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006.
475. Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 236–40.
476. Burgess I. Head lice. In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Apr 2007 (based on October 2006 search)]
477. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2003. Seção XV, Capítulo 66, Farmacologia ocular; p. 1369-86.
478. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1009-16.
479. Kulier R, Helmerhorst FM, O'Brien P, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
480. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos Orais. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 855-66.
481. French R, Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
482. Kuyoh MA, Toroitich-Ruto C, Grimes DA, Schulz KF, Gallo MF, Lopez LM. Sponge versus diaphragm for contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
483. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Cervical cap versus diaphragm for contraception (Cochrane Review). In: The ochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
484. Sangani P, Rutherford G, Wilkinson D. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

485. Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
486. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
487. Fuchs FD, Wannamacher L, Ferreira MBC, editors. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
488. Ministério da Saúde (BR). Como usar a camisinha masculina [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de DST e AIDS. [Citado 2007 jun 04]. disponivel em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/lumisf11bf5b6ptbrie.htm>.

ANEXO 1
Prescrição de medicamentos

ANEXO 2
Fármacos em crianças

ANEXO 3
Fármacos em idosos

ANEXO 4
Interações medicamentosas

ANEXO 5
Reações adversas a medicamentos

ANEXO 6
Fármacos e gravidez

ANEXO 7
Fármacos e lactação

ANEXO 8
Fármacos e lactação

ANEXO 9
Fármacos e nefropatias

1.

Prescrição de medicamentos

Vera Lúcia Edais Pepe
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

A prática clínica se depara muitas vezes com incertezas, especialmente quanto às conseqüências das tomadas de decisão, em termos de seus riscos e benefícios.

A prescrição é ato que depende de amplo conjunto de fatores, podendo resultar em diferentes desfechos. O paciente é, na verdade, um ator ativo e tem importante papel nesse processo. Antes que a prescrição aconteça é preciso, em primeiro lugar, que o paciente sinta-se comprometido com sua saúde física e busque ajuda de um profissional de saúde.

Estudo realizado em Fortaleza concluiu que 56,4% das consultas resultam em prescrição médica. Apenas em cerca de 30% das consultas se pergunta sobre reações alérgicas e uso de outros medicamentos. Nelas, pouco se informa aos pacientes sobre possíveis reações adversas (26,7%) ou interações medicamentosas (41,8%).

Os profissionais da saúde legalmente aptos a prescrever são médicos, médicos-veterinários e cirurgiões-dentistas e os enfermeiros, conforme estabelecido na Portaria MS nº 1.625 de 10 de julho de 2007.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere seis etapas para o processo de prescrição racional de medicamentos.

Como 1ª etapa, é preciso que o profissional colete as informações do paciente e investigue e interprete seus sinais e sintomas, para definir o problema e realizar um diagnóstico. A partir do diagnóstico, o prescritor deve especificar os objetivos terapêuticos (2ª etapa) e selecionar o tratamento (3ª etapa) que considera mais eficaz e seguro para aquele paciente. Vários fatores, relacionados à paciente, profissional de saúde, processo e ambiente de trabalho, podem influenciar o ato prescritivo.

O ato da prescrição pode conter medidas medicamentosas e/ou medidas não medicamentosas (4ª etapa). Muitas vezes, estas contribuem sobremaneira para a melhoria das condições de saúde do paciente. Condutas medicamentosas ou não devem constar de forma compreensível e detalhada na prescrição para facilitar dispensação do medicamento e uso pelo paciente.

Após escrever a prescrição, o profissional deve informar ao paciente sobre a terapêutica selecionada (5ª etapa) e combinar reconsulta para monitoramento do tratamento proposto (6ª etapa).

Na etapa da informação, o profissional deve, em linguagem clara e acessível, explicar ao paciente sobre o que lhe está sendo prescrito, os benefícios esperados e os eventuais problemas associados. Deve explicitar a duração de tratamento, como armazenar o medicamento e o que fazer com suas sobras.

Faz parte do ato de prescrever o estímulo à adesão ao tratamento, entendida como a etapa final do uso racional de medicamentos. Estima-se que o cumprimento da prescrição ocorra em pelo menos 80% de seu total, considerando horários de administração, doses e tempo de tratamento. O grau de adesão pode chegar a apenas cerca de 50% na população infantil. Isso pode comprometer o resultado esperado da terapêutica.

Bases legais e regras básicas da prescrição

A prescrição é um documento legal pelo qual se responsabilizam aqueles que prescrevem, dispensam e administram os medicamentos/terapêuticas ali arrolados. É importante que a prescrição seja clara, legível e em linguagem compreensível. Alguns preceitos gerais, definidos em lei (Leis Federais 5.991/73, 9.787/99 e as RDC ANVISA nº 80/2006 e 16/2007) são obrigatórios, outros correspondem a Boas Práticas (Resolução CFF 357/2001 e Código de Ética Médico).

1. A prescrição deve ser escrita sem rasura, em letra de fôrma, por extenso e legível, utilizando tinta e de acordo com nomenclatura e sistema de pesos e medidas oficiais. No âmbito do Sistema Único de Saúde, adota-se a Denominação Comum Brasileira (DCB) e, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI). Nos serviços privados de saúde, a prescrição pode ser feita utilizando o nome genérico ou o comercial. Da prescrição constam:
   - Nome e quantidade total de cada medicamento (número de comprimidos, drágeas, ampolas, envelopes), de acordo com dose e duração do tratamento.
   - Via de administração, intervalo entre as doses, dose máxima por dia e duração do tratamento. Em alguns casos pode ser necessário constar o método de administração (por exemplo, infusão contínua, injeção em bolus); cuidados a serem observados na administração (por exemplo, necessidade de injetar lentamente ou de deglutir com líquido); horários de administração (nos casos de possível interação alimentar ou farmacológica, visando maior comodidade, adesão ou melhora do efeito terapêutico) ou cuidados de conservação (por exemplo, manter o frasco em geladeira).
2. Não se abreviam formas farmacêuticas (comprimido ou cápsula e não comp. ou cáp.), vias de administração (via oral ou via intravenosa e não VO ou IV), quantidades (uma caixa e não 1 cx.) ou intervalos entre doses (“a cada 2 horas” e não 2/2h).
3. Prescrever “se necessário” é um erro, pois o prescritor transfere, ilegalmente, a responsabilidade da prescrição ao paciente ou a quem deve administrar o medicamento, incentivando a automedicação.
4. O prescritor deve manifestar por escrito se não deseja permitir a intercambialidade do medicamento de marca prescrito pelo genérico (Lei nº 9.787,1999).
5. São obrigatórios assinatura e carimbo do prescritor. Nome por extenso, endereço e telefone do prescritor são desejáveis, de forma a possibilitar contato em caso de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos prescritos.
6. A data da prescrição deve ser explicitada.

Há fármacos que necessitam de receituário específico para sua prescrição, pois se encontram sob controle da autoridade reguladora. Algumas substâncias, como hormônios, entorpecentes e psicofármacos têm seu uso controlado por legislação específica, a Portaria SVS/MS 344/98. A lista dessas substâncias é constantemente atualizada. Elas são classificadas em duas categorias – substâncias entorpecentes e psicotrópicas – que exigem formulários de receita específicos (Notificações de Receita A e B) e se diferenciam quanto às exigências para a prescrição ambulatorial. Formulários de Notificação de Receita A, de cor amarela, são fornecidos, de forma numerada e controlada, pela vigilância sanitária estadual. A quantidade máxima a ser prescrita corresponde a 30 dias de tratamento, não podendo conter mais que cinco ampolas no caso de medicamento para uso injetável. Formulários de Notificação de Receita B, de cor azul, são fornecidos por profissional, hospital ou ambulatório. A quantidade máxima a ser prescrita corresponde a 60 dias de tratamento, não podendo conter mais que cinco ampolas no caso de medicamento para uso injetável.

Nos estabelecimentos hospitalares, clínicas médicas, oficiais ou particulares, os medicamentos a base de substâncias constantes das listas A1, A2, A3, B1 B2, C2, C3 poderão ser dispensados ou aviados a pacientes interna-

dos ou em regime de semi-internato, mediante receita privativa do estabelecimento, subscrita por profissional em exercício no mesmo.

Outros fármacos podem ser dispensados sem receita médica, segundo a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, RDC 138/2003). Na prescrição, recomenda-se não indicar atos desnecessários ou proibidos pela

legislação do País (Lei nº 9.787, 1999). Outra norma é não receitar ou atestar de forma secreta ou ilegível, nem assinar em branco folhas de receituários, laudos, atestados ou outros documentos médicos.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Abreu MM, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Apoios de decisão: instrumento de auxílio à medicina baseada em preferências. Uma revisão conceitual. Rev Bras Reumatol 2006; 46(04): 266-72.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC no 249 de 05 de setembro de 2002.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 157, de 31 de maio de 2002. [citado 2003 abr. 24]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov. br>.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 17, Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 80, de 11 de maio de 2006.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. In: Conselho Federal de Farmácia. A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica. 3a ed. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia; 2000:385-93.
8. Arrais PSD, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro 2007; 23(4): 927-37.
9. Bero L, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. Int J Technol Assess Health Care 1996; 12: 209-37.
10. Brasil. Lei Federal 5.991 de 17 de dezembro de 1973. [Citado 2002 jan. 01]. Disponível em: http://www.saude.gov.br.
11. Brasil. Lei Federal 9.787 de 10 de fevereiro de 1999.[Citado 2002 jul. 01]. Disponível em: http://www.saude.gov.br.
12. Brasil. Lei no 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 21 dez. 1973.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
14. Brasil. Portaria MS nº 1.625 de 10 de julho de 2007. Altera atribuições dos profissionais das Equipes de Saúde da Família – ESF dispostas na Política Nacional de Atenção Básica. Diário Oficial da

União, Brasília, DF. 11 de julho de 2007.
15. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 138, de 29 de maio de 2003, dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF. 06 de jan. 2004.
16. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 58, de 5 de setembro de 2007, aperfeiçoa o controle e a e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF. 06 de set. 2007.
17. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 63, de 27 de setembro de 2007. Publica a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº.344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF. 28 de set. 2007.
18. Código de Ética Farmacêutico.[Citado 2002 dez. 10]. Disponível em: <http://www.crf.org.br/legisla/regul_cod_etica.htm>.
19. Código de Ética Médico. [citado 2003 jan. 12]. Disponível em: <http://www.cfm.org. br/codetic.htm>.
20. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357, de 27 de abril de 2001. In: Conselho Federal de Farmácia. A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica. 3a ed. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2001: 342.
21. Fuchs FD, Wannmarcher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
22. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. Ciênc & Saúde Coletiva 2003; 8 (3):775-82.
23. Luiza VL, Gonçalves CBC. A Prescrição Medicamentosa. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica. fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 86-95.
24. Milstein-Moscati I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC, org. Fundamentos de farmacoepidemiologia. Rio de Janeiro: AG Editora; 2000: 171-9.
25. Nemes MIB et al. Aderência ao tratamento por antiretrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.
26. Organização Mundial da Saúde. Guia para a boa prescrição médica. Porto Alegre: Artmed; 1998.
27. Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. Cad Saúde Pública 2000; 16:815-22.
28. Pessoa JHL, Balikjan P, Frittella S, Nascimento R, Ribeiro L. Não-adesão à prescrição após atendimento em pronto-socorro pediátrico. Rev Paul Pediatr 1996; 14 (02):73-7.
29. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. New Engl J Med 1998; 338:101-6.
30. World Health Organization. Procedure for the Selection of Recommended International. Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. WHO Drug Information 2001; 15: 136-45.

2.

Fármacos em crianças

Eryck Liberato
Patrícia Medeiros Souza
Celeste Aída Nogueira Silveira
Luciane Cruz Lopes

A prescrição pediátrica deve ser precisa, segura e eficaz. Isso pode ser difícil porque não há suficientes evidências para embasá-la, o que pode acarretar risco para a criança. A aprovação por órgãos reguladores é mais influenciada por considerações comerciais do que clínicas[1]. Isso resulta em uso de medicamentos não licenciados e prescrição off label. Em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações[2].

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança). Assim, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas da criança, de acordo com seu período de desenvolvimento, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco[3].

As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão[4]. Durante as fases de crescimento (ver Quadro 1), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis[5].

Quadro 1 . Fases de desenvolvimento do ser humano

Fase	Idade
pré-natal	0-9 meses
Embrionária organogênese	0-3 meses
Fetal	3-9 meses
Inicial	3-6 meses
Terminal	6-9 meses
Natal ou perinatal ou intranatal	
pós-natal	
Infância	0-12 anos
Recém-nascido	0-28 dias
Lactente	0-2 anos
pré-escolar	2-7 anos
Escolar	7-10 anos
Adolescência	10-20 anos
pré-puberal	10 a 12-14 anos
Puberal	12-14 a 14-16 anos
pós-puberal	18 a 20 anos

A simples extrapolação de doses de adultos para crianças – baseada apenas em peso corporal, área de superfície corporal ou idade – pode trazer conseqüências drásticas. Assim, eficácia e segurança da farmacoterapia nesta fase inicial da vida requerem compreensão completa do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos[6].

O espectro dessas variações se estende desde crianças que nasceram com menos de 36 semanas, tendo imaturidade anatômica e funcional dos órgãos envolvidos nos processos farmacocinéticos, até as que têm mais de oito anos deidade e os adolescentes, em que composição e função dos órgãos aproximam-se das dos adultos jovens[4].

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS EM CRIANÇAS

Absorção

Logo após o nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro após o parto, decresce para três dentro de quarenta e oito horas e nas vinte e quatro horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subseqüentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos dois anos de idade. Estas variações de pH não são observadas em prematuros. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros quatorze dias de vida[3]. O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção[4].

Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal também apresentam alterações na fase inicial da vida. O esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de 6 a 8 horas no primeiro ou segundo dia de vida. Fármacos absorvidos primariamente no estômago podem sofrer maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter efeito retardado. O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida[3].

Em recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e lento, ocorrendo aumento do tempo de absorção. Logo, doses usuais podem tornar-se tóxicas. Ao contrário, na vigência de diarréia, o peristaltismo aumentado tende a diminuir o grau de absorção[7]. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade gastrintestinal[8] que amadurece durante a primeira infância[4]. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo com absorção intestinal de fármacos e funções biliar e pancreática[3]. Deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções se dá rapidamente no período pós-natal[8].

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sangüíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos[3].

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo[4].

A absorção retal não é tão acentuada. Há maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos bebês, podendo haver expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção[4]. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças[3].

Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea[4]. No recém-nascido, a quantidade total de água está em torno de 78% do peso corporal, a água extracelular é de 45%, e a intracelular corresponde a 34%. Na criança, esses valores são, respectivamente, 60%, 27% e 35%. No adulto, os mesmos parâmetros correspondem a 58%, 17% e 40%, respectivamente[9]. Como muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significante para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis[7].

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15%[8]. O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e aumento em bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação[4].

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quadro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal, respectivamente[7, 8]. Essa variação pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita, conseqüentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central[5]. Haverá maior permeabilidade para fármacos mais lipossolúveis. Além da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica em recém-nascidos, há preocupação com a maior suscetibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, dentre eles os analgésicos[10].

Biotransformação

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança[6]. As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) sofrem mudanças específicas[4]. As isoformas do citocromo P.450 (CYP) seguem três padrões gerais: expressa pelo fígado fetal e ativa para substratos endógenos (CYP3A7); expressas horas após o nascimento (CYP2D6 e CYP2E1); expressas mais tarde no desenvolvimento neonatal (CYP1A2, CYP2C e CYP3A4). CYP1A2 é a última isoforma a ser expressa no fígado humano. A CYP3A4 parece ter regulação tanto no fígado como nos enterócitos[6]. Outras enzimas também demonstram possuir padrões específicos de regulação durante o desenvolvimento[6]. Logo, o metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida (a concentração de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos)[11]. Como conseqüência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como, por exemplo, a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol[4]. Após maturação das enzimas, fluxo sangüíneo hepático, sistemas de transporte hepático e capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia[3].

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Há relato de baixos níveis de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até três anos de idade[4].

No recém-nascido, a secreção biliar, essencial para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta[11].

Excreção

Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos[8].

A maturação da função renal começa durante a organogênese fetal e se

completa no início da infância. A nefrogênese ocorre a partir de nove semanas de gravidez e se completa na trigésima-sexta semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sangüíneo renal e intra-renal[4]. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubular e glomerular dos rins. Após o nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida[8].

Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta a taxa de filtração glomerular devido a maior fluxo sangüíneo renal[3]. Em prematuros, há valores mais baixos de filtração glomerular e mais lento de desenvolvimento durante as primeiras duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para a estimativa da capacidade de eliminação renal em prematuros[8].

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros[8]. A maturação desta função leva aproximadamente um ano, e o desenvolvimento completo se dá em torno de três anos de idade. A excreção de sódio em neonatos prematuros parece ser inversa à idade gestacional, possivelmente devido à imaturidade tubular[3].

Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores baixos do pH da urina, em relação aos do adulto, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos[8].

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS EM CRIANÇAS

As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e adultos ainda não foram exploradas de modo detalhado. Crianças, em franco desenvolvimento e crescimento, acabam sendo mais suscetíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das tetraciclinas na formação dentária e das fluoroquinolonas na cartilagem de crescimento[12].

Doses para crianças

Não há consenso relativo à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade,[3] devendo ser individualizados, embora em muitas bulas de medicamentos o fabricante coloque doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança[12]. Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose preconizada para adultos. A dose máxima calculada não deve superar a do adulto. Em algumas situações, especialmente quando o medicamento é novo, pode-se calcular a dose da criança em função da do adulto, utilizando-se valores e fórmulas apresentadas nos Quadros 2, 3 e 4[13, 14]. Porém, se ainda não há doses para crianças, muito provavelmente esse medicamento ainda não foi testado suficientemente, necessitando indicação e monitoramento ainda mais criteriosos[12]. Logo, os cálculos individualizados são meras aproximações.

A utilização da superfície corporal baseia-se no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/ peso varia inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Assim, a dose do medicamento é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m2/dia[12].

Quando a idade é levada em conta para cálculo de dose, usa-se a regra de Law. Alguns fármacos indicados em crianças têm restrição por idade (ver Quadro 5)[15]. Outro aspecto a considerar é a medição da dose de medicamentos por meio de utensílios domésticos. Há variabilidade de volume contidos em diferentes colheres, copos e outros recipientes. Assim, é preferível escolher preparados comerciais que contenham suas próprias medidas com visível calibragem[12].

Quadro 2 . Fatores para cálculo estimado da superfície corporal em crianças. (Adaptado de Burg13)

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m2)	Percentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14 anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,73	103

Quadro 3 . Determinação da posologia com base na área de superfície corporal (Adaptado de Koren14)

Peso (kg)	Fator 1	Fator 2
0-5	0,05	0,05
5-10	0,04	0,10
10-20	0,03	0,20
20-40	0,02	0,40

Superfície corporal = peso x fator 1 x fator 2

Por exemplo: se a dose de um adulto de 70 kg for 1mg/kg, a dose para lactente de três meses deve ser de aproximadamente 2mg/kg (18% de 70 mg/6 kg).

Quadro 4 . Regras e fórmulas para cálculo de dose com base no peso do paciente12

Nome da regra ou Fórmula	Particularidade Da regra	Fórmula
Regra de Clark	Peso corporal < 30 kg	Dp =DA x peso da criança (kg) 70 kg
Regra de Law	< de 1 ano de idade	Dp =idade da criança (meses) x DA 150
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	Dp =idade da criança (anos) x DA (idade da criança + 12)

DP = dose pediátrica DA = dose do adulto já estabelecida

Quadro 5 . Medicamentos com restrição por idade (Adaptado de WHO15)

Medicamento	Restrição
Atropina	só em maiores de 3 meses
Azitromicina	só em maiores de 6 meses
Benzoato de benzila	só em maiores de 2 anos
Cefazolina	só em maiores de 1 mês
Clorfeniramina	só em maiores de 1 ano
Clindamicina	só em maiores de 1 mês
Doxiciclina	só em maiores de 8 anos
Efavirenz	só em maiores de 3 anos
Fluoxetina	só em maiores de 8 anos
Ibuprofeno	só em maiores de 3 meses
Mefloquina	só em maiores de 3 meses
penicilina procaína	só em maiores de 1 mês
prometazina	só em maiores de 2 anos
Sulfadiazina	só em maiores de 2 meses
Trimetoprima	só em maiores de 6 meses

FORMULAÇÕES PARA CRIANÇAS: ORIENTAÇÕES E CUIDADOS

Para uso oral

Para crianças, especialmente de pouca idade, a palatabilidade das formas farmacêuticas líquidas é aspecto a considerar no sentido de facilitar a adesão ao tratamento.

Formulação como elixir que contém álcool como adjuvante é desaconselhada. Mesmo que o álcool esteja em pequena quantidade, desconhece-se quanto o fígado ainda imaturo pode metabolizá-lo.

Edulcorantes são outros adjuvantes freqüentemente utilizados para tornar mais palatáveis as formulações orais para crianças. Estudo[16] que avaliou 449 xaropes em apresentações pediátricas (incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários) mostrou que 82% deles continham açúcar, o que contra-indica seu uso em crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias. Aspartame como adoçante também aparece em preparações pediátricas[17]. Mostrou potencial carcinogênico em ratos, na dose diária equivalente à utilizada em humanos[17]. Mulheres grávidas não devem consumir esse adoçante que pode passar diretamente para o feto, causando-lhe mal formação cerebral. A placenta pode concentrar a fenilalanina presente no adoçante, causando fenilcetonúria em indivíduos que têm deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase.

Corantes também são empregados em formulações para crianças. Amarelo de tartrazina, por exemplo, tem estrutura química semelhante à de salicilatos, benzoatos e indometacina, possibilitando reações alérgicas cruzadas com esses fármacos[16]. A Câmara Técnica de Alimentos da Anvisa e a Universidade Federal Fluminense estão avaliando evidências clínicas do potencial alergênico daquele corante. Os dados ainda não são conclusivos para que seja acrescentado aviso de precaução no rótulo[18].

Para uso injetável

A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial devido a pequeno calibre das veias, presença de maior camada adiposa e emprego de pequenos volumes (expondo a erros de diluição)[19].

Os excipientes presentes em algumas das formulações intravenosas podem causar diversos efeitos adversos. Há relatos de hiperosmolaridade resultante da administração intravenosa de preparação de multivitamínicos contendo propilenoglicol[20]. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em neonatos devido à função renal imatura.

Preparações injetáveis contendo álcool benzílico têm sido relacionadas à ocorrência de síndrome respiratória em prematuros e crianças. Possivelmente, seu metabólito promove acidose metabólica, o que aumenta a hemorragia intraventricular e conseqüente mortalidade[20].

Para uso tópico

A aplicação cutânea de alguns fármacos, pela maior permeabilidade da pele infantil, pode gerar efeitos sistêmicos, principalmente sob curativos oclusivos ou por tempo prolongado ou em grandes extensões de pele. É o caso do emprego de corticóides tópicos, por exemplo. Deve-se ter cautela também em relação a formulações iodadas, vaselina salicílica, cânfora, mercúrio e hexaclorofeno[19].

Interações de medicamentos e alimentos

É relevante avaliar essa interação em crianças, quando a aceitação do medicamento é por vezes dificultosa, obrigando os responsáveis a misturar o fármaco com alimentos para otimizar a aceitação. A interação pode anular ou potencializar o efeito do medicamento em uso, sendo dado de fundamental conhecimento[12].

Adesão a tratamento

Costuma ser mais difícil obter adesão a tratamento em paciente pediátrico, pois depende de compreensão e esforço de pais e responsáveis. Além disso, perdas são freqüentes quando a criança não deglute adequadamente[12].

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Hill P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. Arch Dis Child 2005; 90:17-8.
2. Marcovitch H. Safer prescribing for children. BMJ 2005; 331: 646-7.
3. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2006; 45(11): 1077-97.
4. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349:1157-67.
5. Silva P. Farmacologia básica e clínica. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:1186-96.

6. Johnson TN. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. Toxicology 2003; 192: 37-48.
7. Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
8. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 667–86.
9. Labaune J-P. Farmacocinética. São Paulo: Andrei; 1993. 200 p.
10. Simons AB, Tibboel D. Pain perception development and maturation. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11:227-31.
11. Piñeiro-Carrero VM, Piñeiro EO. Liver. Pediatrics 2004; 113; 1097-1106.
12. Mello ED. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 942-8.
13. Burg FD, Bourret JA. Current pediatric drugs. Philadelphia: Saunders; 1994:135.
14. Koren G. Aspectos especiais de farmacologia perinatal e pediátrica. In: Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003:889-98.
15. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children. First List, October 2007. [Cited 2008 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.htmL>
16. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. Rev Bras Otorrinolaringol 2006; 72 (3):400-6.
17. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. Environ Health Perspect 2007; 115(9):1293-97.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Informes Técnicos no 30 de 24 de julho de 2007. Câmara Técnica de Alimentos.Disponível em: <http://www. anvisa.gov.br/alimentos/informes/30_240707.htm>.
19. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfantt les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. Arch Pédiatr 2006; 13: 181–5.
20. Giacoia GP, Mattison DR. Selected Proceedings of the NICHD/FDA newborn drug development initiative: Part II. Clin Ther 2005; 27 (6):796-813.

3.

Fármacos em idosos

Patrícia Medeiros Souza
Leopoldo Luiz Santos
Celeste Aída Nogueira Silveira

O envelhecimento é processo biológico natural, no qual as funções de diferentes órgãos tornam-se deficientes, alterando a atividade dos medicamentos. A presença de diversas patologias concomitantes também é comum, o que facilita a polifarmácia.

A longevidade é crescente, aumentando a incidência de doenças agudas ou crônicas, com considerável aumento do uso de medicamentos. Isso pode associar-se a doenças iatrogênicas aumento de hospitalizações.

Como as prescrições são feitas por diferentes profissionais, aumenta o risco de associações medicamentosas prejudiciais, e geralmente não há esforço no sentido de formular esquemas de administração integrados, mais cômodos para o paciente.

POLIFARMÁCIA

Considera-se haver polifarmácia quando há uso desnecessário de pelo menos um medicamento ou presença de cinco ou mais fármacos em associação. Alguns autores consideram também polifarmácia como tempo de consumo exagerado (pelo menos 60 a 90 dias).

A polifarmácia, praticada em grande escala, seja por prescrição médica ou automedicação, favorece a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas.

Cautela, pois, deve ocorrer em relação a associações de medicamentos, principalmente em doses fixas.

O uso de um medicamento para tratar o efeito adverso de outro (efeito corretivo) é exceção a esse contexto, como, por exemplo, suplementação de potássio para terapia diurética.

É grande o impacto da polifarmácia em saúde pública.

Os medicamentos mais consumidos incluem anti-hipertensivos, analgésicos, anti-inflamatórios, sedativos e preparações gastrintestinais. Idosos na faixa de 65 a 69 anos consomem em média 13,6 medicamentos prescritos por ano, enquanto aqueles entre 80 a 84 anos podem alcançar 18,2 medicamentos/ano.

Estudo prospectivo[1] com acompanhamento de quatro anos mostrou que a polifarmácia ocorreu em 42% dos idosos e que a presença de hipertensão arterial e fibrilação atrial está associada a aumento significativo de fármacos utilizados[1].

Em outro estudo,[2] efeitos adversos foram responsáveis por 3,4% (964/28.411) das internações, e 4% (40/964) dos pacientes foram a óbito. Para cada medicamento utilizado pelo idoso, existe um aumento de 65% de chance de internação por complicações medicamentosas.

Acresce que o custo de tratamento aumenta com a polifarmácia, principalmente quando os prescritores privilegiam fármacos de introdução recente no mercado[3]. A maior parte dos gastos relaciona-se com hospitalizações.

Os problemas ou doenças iatrogênicos surgidos aumenta o consumo de novos fármacos. Dessa forma, a polifarmácia torna-se problema de saúde pública, devido ao aumento do custo com os serviços de saúde e medicamentos, sem que isso se traduza em aumento da qualidade de vida da população.

ADESÃO A TRATAMENTO

Idosos não têm necessariamente menor adesão a tratamento do que adultos mais jovens. Porém, as deficiências sensoriais (visão, por exemplo) e de ca-

pacidade cognitiva contribuem, respectivamente, para dificuldade de leitura de bulas e instruções e para não-compreensão e esquecimento da prescrição, o que resulta em uso inadequado ou abandono do tratamento. Idosos necessitam de acompanhamento mais próximo e constante orientação. Aqueles com funções cognitivas preservadas terão maior sucesso no tratamento.

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS

Há respostas diferenciadas em idosos, especialmente com respeito a medicamentos sedativos e psicotrópicos, quando se observa efeito paradoxal.

A sensibilidade de fármacos varia em função do número de receptores e da capacidade de ligação a eles.

A resposta cardíaca a catecolaminas (estímulos beta-adrenérgicos) é reduzida. Aumento de tônus vagal e redução da sensibilidade de receptores adrenérgicos levam à diminuição da freqüência cardíaca máxima, que se mantém em repouso. Fibrose do sistema de condução e perda de células do nódulo sinoatrial aumentam a chance de arritmias cardíacas. Por espessamento da camada íntima do vaso, há aumento da parede arterial, conseqüentemente estreitando o calibre da artéria e levando à perda de elasticidade. Isso pode predispor ao desenvolvi- mento de aterosclerose na presença de fatores de risco. Há incremento de pressão arterial sistólica e manutenção da diastólica. A sensibilidade dos barorreceptores diminui, aumentando o risco de hipotensão postural. Essas mudanças podem ser prejudiciais em situações de maior demanda do sistema cardiovascular. A incidência de doença coronariana aumenta em associação com fatores de risco específicos – fumo, sedentarismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial, diabetes e obesidade[4].

Há diminuição das reservas pulmonares. Reduz-se a elasticidade do parênquima pulmonar, com diminuição da superfície alveolar total e colapso de pequenas vias aéreas. Enfraquece-se a musculatura respiratória. Menor capacidade pulmonar e menos vigor no ato de tossir, junto à debilidade da ação mucociliar, predispõem a infecções pulmonares[4].

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

O declínio de funções fisiológicas se traduz por alterações em alguns parâmetros farmacocinéticos.

Absorção

As mudanças fisiológicas incluem diminuição da superfície de absorção, diminuição do volume sangüíneo esplâncnico, aumento do pH gástrico e alterações da motilidade do trato gastrintestinal. Observam-se diminuição do pico de concentração sérica e demora no início do efeito (aumento da latência).

Distribuição

Diminui a proporção de água em relação ao peso corporal, com diminuição no volume de distribuição de fármacos, por exemplo, digoxina.

Reduz-se também a concentração plasmática protéica em pacientes debilitados ou desnutridos, reduzindo a forma conjugada e permitindo que a forma livre vá mais agilmente a sítio-alvo e emunctórios. Conseqüentemente, o efeito do fármaco aumenta em intensidade (intoxicação), e diminui sua duração.

Há também diminuição de massa corporal, levando a diminuição de fárma-

cos que se ligam ao músculo. O mesmo ocorre com estoques de gorduras, fazendo com que fármacos lipossolúveis não se acumulem no tecido adiposo[5].

Biotransformação

Diminuição de fluxo sangüíneo hepático a partir dos 65 anos acarreta alterações nas fases I e II do metabolismo de fármacos. Há conseqüências clínicas quando o metabolismo de fase II resulta em metabólitos ativos que se acumulam, como diazepam. Se os metabólitos são inativos, não há problemas[6]. Alterações no metabolismo acarretam prolongamento da meia-vida de alguns fármacos e podem alterar a biodisponibilidade daqueles que sofrem metabolismo de primeira passagem.

Excreção

É influenciada principalmente pela função renal. Nos idosos, há diminuição de fluxo renal e filtração glomerular. Fármacos com excreção renal preponderante, aumentam a meia-vida, o que pode resultar em acúmulo e toxicidade, o que ocorre com digoxina, vancomicina e lítio.

REAÇÕES ADVERSAS

Dados revelam que 10% dos pacientes hospitalizados entre 40-50 anos e 25% dos acima de 80 anos apresentam doenças iatrogênicas, muitas associadas a classes específicas de medicamentos,[7] como os cardiovasculares, psicotrópicos, fibrinolíticos e diuréticos.

O termo “cascata da prescrição” (prescribing cascade) tem sido usado para descrever a situação em que o efeito adverso de um fármaco é interpretado in corretamente como nova condição médica que exige nova prescrição, sendo o paciente exposto ao risco de desenvolver efeitos prejudiciais adicionais relacionados a tratamento potencialmente desnecessário[8].

ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Algumas sinergias são prejudiciais, como as que envolvem álcool e outros depressores do sistema nervoso central (sedativos, antidepressivos, opióides etc.). Essa interação determina anormalidades cognitivas, traumatismos e outros comprometimentos.

Álcool pode potencializar os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteróides, aumentando o risco de sangramento gástrico. Anti-inflamatórios não-esteróides comprometem a eficácia de anti-hipertensivos, diuréticos e inibidores da enzima de conversão de angiotensina.

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR O USO DE MEDICAMENTOS PELO IDOSO

Frente às peculiaridades do paciente geriátrico, a prescrição medicamentosa deve ser bastante criteriosa, de acordo com os princípios que se seguem:

- Realizar adequada anamnese, revisando antecedentes médicos. Obter história medicamentosa completa, atentando para automedicação e associações medicamentosas.
- Prescrever apenas com indicação específica e cientificamente embasada, definindo claramente os objetivos da terapia proposta.
- Simplificar o regime medicamentoso, quando possível.
- Iniciar com pequenas doses e adequar às respostas desejadas.

- Adequar o esquema de administração às condições clínicas do paciente (insuficiência renal ou hepática, hipoalbuminemia etc.).
- Monitorizar cuidadosamente efeitos adversos.
- Dar orientações repetitivas e certificar-se de que o paciente as incorporou.
- Uma maneira que se mostrou eficaz foi o acompanhamento do paciente idoso por farmacêutico clínico, demonstrando-se redução da prescrição de fármacos não apropriados e diminuição de efeitos adversos[9].

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Veehof LJ G et al. The development of polypharmacy. a longitudinal study. Fam Pract 2000; 17(3): 261-7.
2. Onder G et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). J Am Geriatric Soc 2002; 50(12): 1962-86.
3. Bodenheimer TS. Affordable prescriptions for the elderly. JAMA 2001; 286 (14): 1762-3.
4. Azevedo MP, Galvão MPA, Ferreira MBC. Prescrição de medicamentos em odontogeriatria. In: Wannmacher LW, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica para dentistas. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
5. Katzung BG. Aspectos especiais da farmacologia geriátrica. In: Katzung BG, ed. Farmacologia básica e clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005: 844-50.
6. Chutka DS et al. Symposium on geriatrics--Part I: Drug prescribing for elderly patients. Mayo Clin Proc 1995; 70 (7): 685-93.
7. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reaction in the United States? Am J Med 2000; 109(2): 122-30.
8. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997; 315: 1096-9.
9. McVeight DM. Polypharmacy in the older population: recommendations for improved clinical practice. Top Emerg Med 2001; 23(3): 68-75.

4.

Interações medicamentosas

Rogério Hoefler

O QUE SÃO INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS?

Interações medicamentosas é evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos.

Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro.

O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Por exemplo, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) sem reduzir a dose do anticoagulante.

Algumas vezes, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes, sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.

Há interações que podem ser benéficas e muito úteis, como na co-prescrição deliberada de anti-hipertensivos e diuréticos, em que esses aumentam o efeito dos primeiros por diminuírem a pseudotolerância dos primeiros.

Supostamente, a incidência de problemas é mais alta nos idosos porque a idade afeta o funcionamento de rins e fígado, de modo que muitos fármacos são eliminados muito mais lentamente do organismo.

CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas são aquelas em que um fármaco altera a velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco. Isto é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc. Como diferentes representantes de mesmo grupo farmacológico possuem perfil farmacocinético diferente, as interações podem ocorrer com um fármaco e não obrigatoriamente com outro congênere. As interações farmacocinéticas podem ocorrer pelos mecanismos:

Na absorção

- Alteração no pH gastrintestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação.
- Alteração na motilidade gastrintestinal.
- Má absorção causada por fármacos.

Na distribuição

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.

Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco).
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, idrocilamida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).

Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na excreção ativa tubular renal.
- Alteração no fluxo sangüíneo renal.
- Alteração na excreção biliar e ciclo êntero-hepático.

Interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima. Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca. Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bactériano de trimetoprima e sulfametoxazol que atuam em etapas diferentes de mesma rota metabólica.

Interações de efeito ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas. Podem produzir sinergias ou antagonismos sem modificar farmacocinética ou mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Por exemplo, álcool reforça o efeito sedativo de hipnóticos e anti-histamínicos.

Interações farmacêuticas, também chamadas de incompatibilidade medicamentosa, ocorrem in vitro, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Devem-se a reações físico-químicas que resultam em:

- Alterações organolépticas – evidenciadas como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica.
- Diminuição da atividade de um ou mais dos fármacos originais.
- Inativação de um ou mais fármacos originais.
- Formação de novo composto (ativo, inócuo, tóxico).
- Aumento da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais.

A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência de interação medicamentosa.

INTERPRETAÇÃO E INTERVENÇÃO

É freqüentemente difícil detectar uma interação medicamentosa, sobretudo pela variabilidade observada entre pacientes. Não se sabe muito sobre os fatores de predisposição e de proteção que determinam se uma interação ocorre ou não, mas na prática ainda é muito difícil predizer o que acontecerá quando um paciente individual faz uso de dois fármacos que potencialmente interagem entre si.

Uma solução para esse problema prático é selecionar um fármaco que não produza interação (ex: substituição de cimetidina por outro antagonista H_2), contudo, se não houver esta alternativa, é freqüentemente possível administrar os medicamentos que interagem entre si sob cuidados apropriados. Se os efeitos são bem monitorados, muitas vezes a associação pode ser viabilizada pelo simples ajuste de doses.

Muitas interações são dependentes de dose, nesses casos, a dose do medicamento indutor da interação poderá ser reduzida para que o efeito sobre o outro

medicamento seja minimizado. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos de isoniazida, e as concentrações podem se elevar até nível tóxico. Se as concentrações de fenitoína sérica são monitoradas e as doses reduzidas adequadamente, as mesmas podem ser mantidas dentro da margem terapêutica.

A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida. Em muitas situações, em que são administrados medicamentos que interagem entre si, os pacientes necessitam apenas serem monitorados com o conhecimento dos potenciais problemas causados pela interação.

O médico deve ser informado sobre combinações potencialmente perigosas de medicamentos (clinicamente significativas) e o paciente pode ser alertado para observar sinais e sintomas que denotem um efeito adverso.

Os medicamentos mais associados à ocorrência de efeitos perigosos quando sua ação é significativamente alterada são aqueles com baixo índice terapêutico (ex.: digoxina, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio e ciclosporina) e os que requerem controle cuidadoso de dose (ex.: anticoagulantes, anti-hipertensivos ou antidiabéticos). Além de serem usados cronicamente, muitos desses são biotransformados pelo sistema enzimático do fígado. Muitos pacientes podem fazer uso concomitante de medicamentos que interagem entre si sem apresentarem evidência de efeito adverso. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática, e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis. A população idosa freqüentemente se enquadra nesta descrição, portanto, muitos dos casos relatados envolvem indivíduos idosos em uso de vários medicamentos.

Muitas interações medicamentosas não apresentam conseqüências sérias e muitas que são potencialmente perigosas ocorrem apenas em uma pequena proporção de pacientes. Uma interação conhecida não necessariamente ocorrerá na mesma intensidade em todos pacientes.

ORIENTAÇÕES GERAIS

Os profissionais de saúde devem estar atentos às informações sobre interações medicamentosas e devem ser capazes de descrever o resultado da potencial interação e sugerir intervenções apropriadas. Também é responsabilidade dos profissionais de saúde aplicar a literatura disponível para uma situação e de individualizar recomendações com base nos parâmetros específicos de um paciente.

É quase impossível lembrar de todas as interações medicamentosas conhecidas e de como elas ocorrem, por isso, foram inseridas neste Formulário, para uma rápida consulta, aquelas que a literatura especializada classifica como clinicamente relevantes e que estejam bem fundamentadas. Além disso, há princípios gerais que requerem pouco esforço para memorização:

- Esteja alerta com quaisquer medicamentos que tenham baixo índice terapêutico ou que necessitem manter níveis séricos específicos (ex.: glicosídeos digitálicos, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio, imunossupressores, anticoagulantes, citotóxicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, antiinfecciosos ou antidiabéticos etc.).
- Lembre-se daqueles medicamentos que são indutores enzimáticos (ex.: barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina, ta- baco etc.)

ou inibidores enzimáticos (ex.: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, idrocilamida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazo- na e verapamil).
- Analise a farmacologia básica dos medicamentos considerando problemas óbvios (depressão aditiva do Sistema Neural Central, por exemplo) que não sejam dominados, e tente imaginar o que pode acontecer se medicamentos que afetam os mesmos receptores forem usados concomitantemente.
- Considere que os idosos estão sob maior risco devido à redução das funções hepática e renal, que interferem na eliminação dos fármacos.
- Tenha em mente que interações que modificam os efeitos de um fármaco também podem envolver medicamentos de venda sem prescrição, fitoterápicos (ex. contendo Hypericum perforatum, conhecida no Brasil como erva-de-são-joão), assim como certos tipos de alimentos, agentes químicos não-medicinais e drogas sociais, tais como álcool e tabaco. As alterações fisiológicas em pacientes individuais, causadas por fatores como idade e gênero, também influenciam a predisposição a reações adversas a medicamentos resultantes de interações medicamentosas.

EFEITO DE ALIMENTOS SOBRE A ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS

Alimentos atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem a taxa de absorção de muitos fármacos; a quantidade total absorvida de fármaco pode ser ou não reduzida. Contudo, alguns fármacos são preferencialmente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago.

INCOMPATIBILIDADES QUÍMICAS ENTRE FÁRMACOS E FLUIDOS INTRAVENOSOS

As reações físico-químicas que ocorrem quando fármacos são misturados em fluidos intravenosos, causando precipitação ou inativação, são denominadas "incompatibilidades químicas".

Como precaução geral, os medicamentos não devem ser adicionados a sangue, soluções de aminoácidos ou emulsões lipídicas. Certos fármacos, quando adicionados a fluidos intravenosos, podem ser inativados por alteração do pH, por precipitação ou por reação química. A benzilpenicilina e a ampicilina perdem potência 6 a 8 horas após serem adicionadas a soluções de glicose devido à acidez destas. Alguns fármacos se ligam a recipientes plásticos e equipos, por exemplo, diazepam e insulina. Aminoglicosídeos são incompatíveis com penicilinas e heparina. Hidrocortisona é incompatível com heparina, tetraciclina e cloranfenicol.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Stockley IH. Drug Interactions. 5th. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
2. Tatro DS. Drug Interaction Facts. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.
3. World Health Organization. WHO Model Formulary 2006. Geneva: World Health Organization; 2006. [CD-ROM]

5.

Reações adversas a medicamentos

José Gilberto Pereira

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como sendo "qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas". Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) [1-3].

Reação adversa a medicamento também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento[1].

Reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson[4, 5] que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis.

As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado e dependem da dose empregada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser tratadas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco[2, 4, 6, 7].

As reações do tipo B caracterizam-se por serem totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e sendo observadas freqüentemente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes[2, 4, 6, 7].

Esta classificação tem sido gradualmente estendida e denominada por outras letras do alfabeto, incluindo tipo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada), e tipo F (reações que produzem falhas terapêuticas)[5].

As conseqüências às reações adversas a medicamentos são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como hospitalização, incapacitação ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos, e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das hospitalizações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos e mais. Alguns estudos mostraram que cerca de 4% das admissões hospitalares nos Estados Unidos são devidas a RAM e que 57% destas reações não são reconhecidas no momento da admissão. Somando-se pacientes com RAM sérias que exigem hospitalização àqueles com RAM ocorridas durante a hospitalização atinge mais de 2,2 milhões de pessoas por ano, 6.000 pacientes, por dia. Nas duas situações, segundo o consenso de vários pesquisadores, em 32% a 69% essas reações são previsíveis[8, 9].

Na Europa, estima-se que 3% a 8% das admissões hospitalares são conseqüentes de RAM. Esse número pode chegar a 17% quando se trata de paciente reações adversas a medicamentos idoso. Já a incidência de RAM

em pacientes hospitalizados atinge a casa dos 20%10. Na Inglaterra, verificou-se que 6,5% das emergências hospitalares e 38.000 admissões hospitalares anuais ocorreram em conseqüência de RAM [11]. Revisões sistemáticas e metanálises recentes estimam que a taxa de mortalidade devida a RAM, na população geral, é em torno de 0,15%[12].

No Brasil, em 2000, identificou-se a ocorrência de 25,9% de RAM em pacientes admitidos num hospital terciário, sendo que em 19,1% a reação foi causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência hospitalar[13].

As RAM são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, virtualmente impossível face as dificuldades em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. A variabilidade da gravidade, as variedades de medicamentos pelos quais são causadas e os sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo bastante complexo[14].

O primeiro passo para se identificar uma suspeita de RAM é distingui-la dos erros de medicação. Estes consistem em desvios no processo da medicação, incluindo erros de prescrição, transcrição da prescrição, dispensação, administração ou monitoramento. Todavia, RAM advindas de erros de medicação acontecem e são consideradas previsíveis[15].

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e validação de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta frente à cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames laboratoriais ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos[16].

Outra abordagem na identificação de RAM refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve à moderada são geralmente encontradas durante a realização dos Ensaios Clínicos, já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência destas ocorre principalmente no pós-registro, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados. Uma RAM grave é designada pela intensidade que a mesma ocorre, enquanto que a de natureza séria diz respeito aos possíveis desfechos da reação, determinado o quanto ameaçadora e fatal ela pode ser, ou pelo poder de produzir seqüelas incapacitantes no paciente[14].

As reações sérias normalmente apresentam-se em sítios dermatológicose hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. Sendo o que mais preocupa sobre esses tipos de reações é que não se pode prever a ocorrência das mesmas, tornando-as potencialmente ameaçadoras. Dessa forma, a maneira de preveni-las seria não administrar o medicamento[15].

A máxima primum no nocere (em primeiro lugar não causar dano) fundamenta o que na atualidade se denomina relação benefício-risco terapêutico, e implica o uso racional dos medicamentos. A partir do conhecimento e das evidências, a decisão clínica torna-se mais reflexiva e assertiva, de maneira a buscar maiores níveis de segurança para o paciente por ocasião das intervenções terapêuticas[17].

Todo o escopo do monitoramento internacional pós-registro dos fármacos tem sede no Uppsala Monitoring Centre da Organização Mundial da Saúde. É para este centro que seguem as notificações de ocorrências de RAM origina-

das nos 68 países membros. O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está localizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mais especificamente naSecretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos/MS – FTN Gerência de Farmacovigilância. O Sistema encontra-se em processo de implementação e vem utilizando algumas estratégias de expansão como a Rede de Hospitais Sentinela e o Programa de Farmácias Notificadoras[18].

Em apoio ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM) e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) são serviços apropriados ao suporte das ações de monitorização de medicamentos e reações adversas, entre outras. Atuando, segundo as características de cada um, como fonte de informação farmacológica, terapêutica e toxicológica atualizada, objetiva, oportuna e independente, e de assistência toxicológica, com base na literatura científica internacionalmente reconhecida[19].

O CNMM está apto a receber as notificações de RAM provenientes de todo território nacional. No entanto, para que o Sistema se concretize, são necessários sensibilização e reconhecimento pelos profissionais da Saúde da importância e do impacto de se consolidar dados sobre RAM, e conseqüentemente a integração desses profissionais ao Sistema[18].

A notificação de suspeita de RAM é voluntária, portanto, sua prossecução depende totalmente do interesse e da responsabilidade do profissional com relação ao paciente atendido e com a saúde da coletividade. As autoridades sanitárias orientam para que sejam notificadas ao menos as RAM ocorridas com medicamentos recém-introduzidos no mercado, ou ainda que sejam fatais, ameaçadoras, incapacitantes, que resultem em hospitalização ou aumento de permanência hospitalar, que determinem anomalias congênitas, ou sejam clinicamente severas[12, 15].

Ainda, retornando à questão da relação benefício-risco do uso de medicamentos, se torna evidente que a consolidação no Sistema, das RAM ocorridas no país, pode subsidiar decisões para alterações de bulas, restrições de uso e até a retirada de medicamentos do mercado ou mudança da categoria de venda destes produtos pela autoridade sanitária reguladora[3, 18].

Voltando-se para o arsenal farmacoterapêutico empregado no país, verifica-se que vários medicamentos, cuja venda foi condenada em outros países, são comumente utilizados por nossa população. E que, embora, evidências científicas apontem para a retirada desses medicamentos do mercado, ainda assim se faz necessário que dados farmacoepidemiológicos de caráter local sejam fornecidos pela rede de saúde, tendo em vista melhorar a eficiência da regulação de medicamentos no país. Dessa forma, pode-se contribuir para que os medicamentos utilizados pela sociedade brasileira sejam eficazes e seguros.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct; 356(9237): 1255-9.

2. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos [in Portuguese]. In: Gomes MJVM, Moreira AM. Org. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001:125-45.
3. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento [in Spanish]. In: Laporte JR, Tognoni G. eds. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1993:99-100.
5. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions (dose relatedness, timing, and patient susceptibility) (Education and Debate). BMJ 2003 Nov 22; 327: 1222-25.reações adversas a medicamentos
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions inhospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998 Apr 15;279:1.200-05.
7. Lee A, Thomas SHL. Adverse drug reactions. In: Walker R, Edwards C. eds. Clinical pharmacy and therapeutics. 3rd ed. Edinburg: Churchil Livingstone, 2003:33-46.
8. Public Citizen's Health Research Group. Adverse drug reactions: how serious is the problem and how often and why does it occur. [Cited Jun 02 2007]. Available from: <http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id = 4>.
9. Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998 Mar; 45(3):301-8.
10. Pirmohamed M. Adverse drug reactions: a preventable problem. Clin Pulse, 2004;68:63-7.
11. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 2003; 57(2):121-6.
12. British Medical Association. Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals. London: BMA Board of Science; 2006.
13. Camargo, AL. Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário [in Portuguese]. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre; 2005.
14. Ghandi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. Int J Qual Health Care 2000; 12(1):69-76.
15. Australian Department of Health and Age Care. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Sidney: TGA; 2000.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 46:239-45.
17. Dukes MNG. Foreword. In: Aronson JK, eds. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th. ed. Amsterdarn: Elsevier; 2006.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância. [cited Dec 13 2007]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta. htm

19. II Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2007, Florianópolis. Os Centros de Informação sobre Medicamentos e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica como estratégias para o uso racional de medicamentos: desafios para a informação confiável e independente [in Portuguese]. Oficina Pré-Congresso. Anais eletrônicos [CD-ROM]. Florianópolis: Ministério da Saúde/ANVISA/OPS-OMS/

6.

Fármacos e gravidez

Rogério Hoefler
Cláudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro
Isabela Heineck
Luciane Cruz Lopes
Miriam de Barcellos Falkenberg
Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Durante a gravidez, a mãe e o feto formam uma unidade funcional inseparável. O bem-estar materno é pré-requisito absoluto para o ótimo funcionamento e desenvolvimento de ambos. Conseqüentemente, é importante, ao tratar a mãe, considerar a máxima proteção ao feto.

Atualmente, o conceito de barreira placentária deve ser descartado. Qualquer fármaco administrado em dose adequada à gestante é capaz de atravessar a placenta em alguma extensão, a menos que seja biotransformado durante a passagem ou seu peso molecular e baixa solubilidade em lipídios limitem a transferência transplacentária. Quando se prescreve medicamento a uma gestante, deve-se sempre ter em mente que o feto é potencial recebedor do mesmo. Fármacos podem ter efeitos perigosos sobre o feto em qualquer momento durante a gravidez. É importante lembrar disso quando se cogitar a prescrição de um medicamento para uma mulher em idade fértil ou para homens com pretensão de se tornarem pais.

Contudo, o medo desmedido do uso de medicamentos durante a gravidez também pode ser perigoso, porque pode induzir a não-tratamento de doenças, perda da adesão materna à prescrição, uso de doses insuficientes de medicamento e resultados falhos. Isso constitui risco ao bem-estar materno e também pode afetar o feto.

É importante conhecer antecedentes de risco e prevalência de desfechos adversos induzidos por medicamentos na gravidez.

Malformações congênitas relevantes ocorrem em 2% a 4% de todos os nascidos vivos, e até 15% de todas as gestações diagnosticadas resultam em perda fetal. A causa desses desfechos adversos na gravidez é compreendida apenas em uma minoria dos incidentes.

Durante o primeiro trimestre, os medicamentos podem produzir malformações congênitas (teratogênese), sendo maior o risco da terceira até a décima primeira semana de gravidez. Durante o segundo e o terceiro trimestres, os fármacos podem afetar o crescimento e o desenvolvimento funcional do feto ou ter efeitos tóxicos sobre os tecidos fetais. Fármacos administrados proximamente ou durante o parto podem apresentar efeitos adversos sobre o trabalho de parto e o neonato. Poucos fármacos são conclusivamente definidos como teratogênicos em humanos, mas nenhum fármaco é totalmente seguro e livre de suspeita de problemas no início da gravidez.

Há evidência de que desenvolvimento intelectual, social e funcional também possa ser adversamente afetado pela administração de medicamentos durante a gravidez. Por isso, é crucial que também seja dada atenção a eventos que estão além dos limites estreitos das malformações anatômicas congênitas.

PRESCRIÇÃO DURANTE A GRAVIDEZ

O aconselhamento de mulheres antes de uma gravidez planejada deveria ser realizado sempre que possível, incluindo discussão sobre os riscos associados a agentes terapêuticos específicos, plantas medicinais e abuso de substâncias como nicotina e álcool. Suplemento de ácido fólico deve ser empregado durante o planejamento da gravidez porque o uso periconcepcional deste nutriente reduz o risco de defeitos do tubo neural. A decisão de administrar medicamento à gestante deve ser precedida de discussão transparente e colaborativa entre a mulher e seu médico, sobre riscos e benefícios do procedimento.

Os fármacos devem ser prescritos na gravidez somente quando as evidências apontam que os benefícios esperados para a mãe suplantam o risco

para o feto. Todos os fármacos deveriam ser evitados, quando possível, durante o primeiro trimestre.

Fármacos que são usados extensivamente na gravidez e parecem ser usualmente seguros deveriam ser preferidos em relação aos fármacos novos ou não testados, optando-se sempre pela menor dose efetiva. Medicamentos bem conhecidos com apenas um componente ativo deveriam ser normalmente preferi- dos no lugar de combinações em doses fixas.

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DO USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ

A categorização de risco gestacional (A, B, C, D, X) expressa o nível de risco que os fármacos representam para o feto. Pela tendência de simplificar demais um assunto tão complexo, eles devem sempre ser usados em conjunto com informações explicativas. As definições para os níveis de risco aqui adotadas são aquelas usadas pela Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos.

Categoria A: estudos controlados em mulheres não demonstraram risco ao feto no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres), e a possibilidade de prejuízo ao feto parece remota.

Categoria B: os estudos em reprodução animal não demonstraram risco fetal, embora não haja estudos controlados em mulheres grávidas, ou os estudos em reprodução animal demonstraram efeito adverso (não relacionado à diminuição da fertilidade) que não foi confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres). Categoria C: os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico, embriocida ou outro), e não há estudos controlados em mulheres, ou os estudos em mulheres e animais não estão disponíveis. Os fármacos devem ser empregados somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Categoria D: há evidência positiva de risco sobre feto humano, mas os benefícios do uso em mulheres gestantes podem ser aceitáveis a despeito do risco (ex.: se o fármaco é necessário em uma situação de ameaça à vida ou para uma doença grave para a qual fármacos mais seguros não possam ser usados ou sejam ineficazes).

Categoria X: estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidência de risco fetal baseado em experiência humana, ou ambos, e o risco de uso do fármaco em mulheres gestantes excede claramente qualquer possível benefício. O fármaco é contra-indicado em gestantes ou mulheres que possam engravidar no decorrer do tratamento.

No caso de fármacos não incluídos na classificação anterior, pode-se recorrer a outras categorizações, como a australiana (Australian Drug Evaluation Committee – ADEC), a seguir nomeada.

Categoria A: fármacos usados por grande número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da freqüência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto.

Categoria B1: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da freqüência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.

Categoria B2: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da freqüência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto humano. Estudos em animais são inadequados ou inexistentes, mas os dados disponíveis não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.

Categoria B3: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da freqüência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto humano. Estudos em animais evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal, cuja significância é incerta em humanos.

Categoria C: fármacos que sabida ou supostamente induzem efeitos nocivos reversíveis no feto humano e no neonato sem causar malformações.

Categoria D: fármacos que sabida, suposta ou provavelmente induzem mal-formações no feto humano ou dano irreversível. Esses fármacos podem causar ainda efeitos adversos.

Categoria X: fármacos com alto risco de causar dano permanente no feto; não devem ser usados em gravidez ou quando há suspeita de gravidez.

A tabela a seguir inclui os fármacos da Rename que podem apresentar risco na gravidez e indica o trimestre de risco. A ausência de um fármaco nesta lista não implica segurança absoluta.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Model Formulary 2006. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
3. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2007. [Cited 2007 Oct 5]. Available form: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.

Fármacos e gravidez

Fármacos	Comentário
Acetato de hidrocortisona	Evitar uso em grande quantidade ou por tempo prolongado devido ao risco de anomalias fetais.
Acetato de leuprorrelina	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
Acetato de medroxiprogesterona	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar. Podem ocorrer malformações genitais e cardíacas em fetos de ambos os sexos.
Acetato de megestrol	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
Acetazolamida	Evitar no primeiro trimestre da gravidez.

Fármacos	Comentário
Ácido acetilsalicílico	Evitar no terceiro trimestre devido a risco de hemorragia, atraso do início e aumento da duração do trabalho de parto; evitar doses analgésicas nas últimas semanas; doses elevadas podem levar ao fechamento do ducto arterioso fetal no útero e possivelmente hipertensão pulmonar persistente no recém- nascido e kernicterus em neonatos ictéricos.
Ácido salicílico	Avaliar risco/benefício para o feto, pois estudos de aplicação excessiva em animais demonstraram potencial teratogênico e aumento do risco de hemorragia, devendo-se evitar o uso Principalmente no terceiro trimestre da gravidez.
Albendazol	Evitar engravidar durante o tratamento ou no prazo de 1 mês após completada a terapia. Não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez no caso de infecção por nematódeos. Se houver suspeita de gravidez durante o tratamento, recomenda-se interrupção do mesmo e consulta a um médico.
Amiodarona	Evitar uso. Existem fármacos alternativos mais seguros.
Anastrozol	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
Anfotericina B	Embora haja poucos dados sobre a segurança deste fármaco na gravidez, é considerado o tratamento de primeira escolha nas infecções micóticas disseminadas durante a gravidez.
Artesunato de sódio	Contra-indicado no primeiro trimestre da gravidez
Asparaginase	Riscos para o feto incluem os efeitos adversos listados para o uso em adultos.
Atenolol	Beta-bloqueadores durante a gravidez podem prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
Azatioprina	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar. Pacientes transplantadas não devem interromper o uso em caso de gravidez; o uso durante a gravidez deve ser Cuidadosamente supervisionado.
Besilato de anlodipino	Evitar uso durante a gravidez, porém, o risco ao feto deve ser balanceado com o risco de hipertensão materna descontrolada.
Brometo de pancurônio	Reduzir dose em mulheres que usam sulfato de magnésio. Para toxemia gestacional, uma vez que este aumenta bloqueio neuromuscular.
Brometo de piridostigmina	Evitar superdosagem porque gravidade da miastenia gravis flutua consideravelmente durante a gravidez. Superdosagem pode desencadear crise colinérgica e miastenia neonatal. No trabalho de parto, a dose parenteral deve ser dada 1 hora antes do segundo estágio, facilitando o trabalho de parto e protegendo o neonato no pós-parto imediato.
Calcitriol	Possui alto potencial teratogênico; a hipercalcemia secundária pode provocar estenose supravalvar aórtica, dano vascular e supressão da paratireóide no recém-nascido

Fármacos	Comentário
Captopril	Uso contra-indicado. Além de potenciais malformações no primeiro trimestre, os IECA podem causar danos ou morte ao feto em qualquer trimestre da gravidez.
Carbamazepina	Primeiro trimestre: risco de teratogênese e defeitos no tubo neural, recomenda-se suplemento de folato. Terceiro trimestre: risco de deficiência de vitamina K e sangramento neonatal. A combinação com outros anticonvulsivantes aumenta o risco de malformação. Contudo, os benefícios do uso do anticonvulsivante justificam seu uso, sob monitoramento criterioso, a despeito dos riscos envolvidos.
Carbonato de cálcio	Uso seguro durante a gravidez quando em doses recomendadas.
Carbonato de lítio	Uso de lítio não é recomendado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, devido ao risco de anomalia de Ebstein.
Carboplatina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Ciclofosfamida	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Ciclosporina	Uso requer supervisão especializada. Há risco de parto prematuro e baixo peso fetal.
Cipionato de testosterona	Potencial virilização de feto do sexo feminino
Citarabina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Citrato de clomifeno	Uso contra-indicado. Aumento do risco de gravidez ectópica e da incidência de nascimentos múltiplos. O fármaco pode comprometer o desenvolvimento fetal.
Citrato de dietilcarbamazina	Realizar o tratamento da mãe somente após o nascimento da criança.
Citrato de fentanila	Terceiro trimestre: pode levar a depressão respiratória do neonato, síndrome de abstinência em neonatos de mães dependentes, estase gástrica e risco de pneumonia inalatória durante o trabalho de parto
Citrato de tamoxifeno	Evitar uso devido a possíveis danos fetais. Em mulheres em idade fértil deve ser utilizada contracepção efetiva durante o tratamento e por até 2 meses após o término do mesmo
Cladribina	Evitar gravidez durante e por até 6 meses após o tratamento.
Clonazepam	Evitar uso no primeiro trimestre da gravidez; quando usado após este período, o recém-nascido pode apresentar sintomas de abstinência
Clorambucila	Evitar uso; recomenda-se contracepção efetiva durante uso em homens ou mulheres devido a risco de malformações.

Fármacos	Comentário
Cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
Cloridrato de amiodarona	Contra-indicado em mulheres grávidas.
Cloridrato de amitriptilina	Não há relatos de teratogenia com o uso de antidepressivos, Mas a dose deve ser reduzida no final da gravidez para evitar os efeitos atropínicos no recém-nascido.
Calcitriol	Possui alto potencial teratogênico; a hipercalcemia secundária pode provocar estenose supravalvar aórtica, dano vascular e supressão da paratireóide no recém-nascido
Captopril	Uso contra-indicado. Além de potenciais malformações no primeiro trimestre, os IECA podem causar danos ou morte ao feto em qualquer trimestre da gravidez.
Carbamazepina	Primeiro trimestre: risco de teratogênese e defeitos no tubo neural, recomenda-se suplemento de folato. Terceiro trimestre: risco de deficiência de vitamina K e sangramento neonatal. A combinação com outros anticonvulsivantes aumenta o risco de malformação. Contudo, os benefícios do uso do anticonvulsivante justificam seu uso, sob monitoramento criterioso, a despeito dos riscos envolvidos.
Carbonato de cálcio	Uso seguro durante a gravidez quando em doses recomendadas.
Carbonato de lítio	Uso de lítio não é recomendado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, devido ao risco de anomalia de Ebstein.
Carboplatina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Ciclofosfamida	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Ciclosporina	Uso requer supervisão especializada. Há risco de parto prematuro e baixo peso fetal.
Cipionato de testosterona	Potencial virilização de feto do sexo feminino
Citarabina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Citrato de clomifeno	Uso contra-indicado. Aumento do risco de gravidez ectópica e da incidência de nascimentos múltiplos. O fármaco pode comprometer o desenvolvimento fetal.
Citrato de dietilcarbamazina	Realizar o tratamento da mãe somente após o nascimento da criança
Citrato de fentanila	Terceiro trimestre: pode levar a depressão respiratória do neonato, síndrome de abstinência em neonatos de mães dependentes, estase gástrica e risco de pneumonia inalatória durante o trabalho de parto
Citrato de tamoxifeno	Evitar uso devido a possíveis danos fetais. Em mulheres em idade fértil deve ser utilizada contracepção efetiva durante o tratamento e por até 2 meses após o término do mesmo

Fármacos	Comentário
Cloridrato de bupivacaína	Dose elevada durante o terceiro trimestre pode ocasionar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal.
Cloridrato de cetamina	Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.
Cloridrato de clomipramina	Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.
Cloridrato de clorpromazina	Neonato pode apresentar síndrome de abstinência com tremores e vômitos. Doses elevadas podem aumentar risco de icterícia neonatal, hiperbilirrubinemia, estados apáticos e letargia.
Cloridrato de dopamina	O uso durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associado à um efeito tocolítico e estudos em animais têm demonstrado aumento da incidência de anormalidades fetais.
Cloridrato de doxiciclina	No primeiro trimestre há relato de efeito sobre o esqueleto e desenvolvimento em estudos com animais. No segundo e terceiro trimestre, descoloração dos dentes.
Cloridrato de doxorrubicina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Cloridrato de hidralazina	Cautela com o uso em hipertensão grave durante a gravidez. Risco de trombocitopenia neonatal após o uso extensivo do fármaco. Primeiro e segundo trimestres: evitar o uso.
Cloridrato de idarrubicina	Evitar o uso, pois possui potencial carcinogênico e teratogênico. Entretanto, os benefícios da terapia em situações de risco de Vida ou severidade da doença podem contrabalançar o potencial de risco.
Cloridrato de lidocaína	Uso de doses elevadas no terceiro trimestre pode causar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia, no neonato, após bloqueio paracervical ou epidural.
Cloridrato de lidocaína + hemitartarato de epinefrina	O uso de vasoconstritores adrenérgicos deve ser cauteloso na grávida, pelo pequeno risco potencial de diminuir a Irrigação placentária, em decorrência do efeito vasoconstritor em musculatura lisa uterina, circulação placentária e veias umbilicais.
Cloridrato de mefloquina	Evitar gravidez durante e por 3 meses após término de tratamento
Cloridrato de midazolam	Deve ser prescrito como monoterapia, na menor dose efetiva, e por um período mais curto possível; as doses devem ser divididas a fim de evitar picos elevados de concentração Plasmática. Não é recomendado para indução de anestesia na cesariana.
Cloridrato de minociclina	Não é recomendável o uso durante a gravidez, pelo risco de causar problemas no desenvolvimento esquelético e descoloração dos dentes

Fármacos	Comentário
Cloridrato de naloxona	A dependência materna a opiáceos pode ser acompanhada de dependência fetal. A naloxona atravessa a placenta, rapidamente aparecendo no sangue fetal 2 minutos após a dose materna podendo precipitar sintomas de retirada no feto e na mãe.
Cloridrato de nortriptilina	Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.
Cloridrato de ondansetrona	Atravessa a barreira placentária durante o primeiro trimestre de gravidez. Segurança durante a gravidez tem sido melhor estabelecida com outros antieméticos; anti-histamínicos e vitamina B parecem ser alternativas mais seguras.6
Cloridrato de piridoxina	Doses acima de 200 mg/dia, por tempo prolongado, podem produzir síndrome de dependência à piridoxina no recém- nascido e convulsão neonatal, contudo, é considerado seguro na gravidez.
Cloridrato de prometazina	Evitar uso no período de 2 semanas antes do parto.
Cloridrato de propranolol	O uso de beta-bloqueadores pode prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
Cloridrato de verapamil	Pode ter efeito tocolítico.
Cloridrato de prilocaína + felipressina	Terceiro trimestre: pode ocasionar depressão respiratória neonatal, hipotonia e bradicardia, após bloqueio epidural ou paracervical; metahemoglobinemia após bloqueio paracervical.
Dacarbazina	Potencialmente mutagênico e teratogênico. Utilizar contraceptivo até 6 meses após o tratamento.
Dapsona	Se for usada durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar hemólise neonatal e metahemoglobinemia Recomenda-se a ingestão de 5 mg de ácido fólico pela gestante.
Dexametasona	Não deve ser usado em grande quantidade ou por tempo prolongado devido ao risco de anomalias fetais.
Diazepam	O uso na gravidez induz malformações; administrado próximo ao parto, induz hipotonia e sintomas de abstinência no recém- nascido. Primeiro e segundo trimestres: pode aumentar o risco de aparecimento de fissura labial palatina.
Dicloridrato de quinina	Primeiro trimestre: a administração de doses altas é teratogênica e também pode induzir o aborto. No entanto, o risco de malária é considerado maior que o risco para o feto.
Didanosina	Primeiro trimestre: aumenta o risco de acidose lática e esteatose hepática. Terceiro trimestre: monitorar freqüentemente enzimas hepáticas e eletrólitos.
Difosfato de primaquina	Terceiro trimestre: possibilidade do feto apresentar deficiência de g6pd (glicose-6-fosfato desidrogenase), além de hemólise e metemoglobinemia neonatal. Após o tratamento com cloroquina, deve-se adiar o tratamento de cura radical com primaquina até o término da gravidez.

Fármacos	Comentário
Dipirona	Primeiro e terceiro trimestres: possível fechamento prematuro de ducto arterial e retardo do trabalho de parto
Dipropionato de beclometasona	O uso prolongado durante a gravidez está associado a maior incidência de partos prematuros e baixo peso da criança ao nascer.
Docetaxel	Em geral os antineoplásicos quando dados no primeiro trimestre da gravidez têm sido associados à malformação fetal; no segundo e terceiro trimestre podem determinar retardo no crescimento e maturação fetal.
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Risco de malformações fetais. Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.
Espironolactona	Estudos mostram toxicidade em animais (feminização de fetos masculinos).
Estreptoquinase	Cautela em todos os trimestres da gravidez, pois há possibilidade de descolamento prematuro da placenta nas primeiras 18 semanas; possibilidade de hemorragia fetal, hemorragia materna durante a gravidez e no pós-parto.
Estriol	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
Estrogênios conjugados	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
Etoposídeo	Têm sido relatados efeitos teratogênicos com o etoposídeo. Dependendo da natureza da malignidade, da progressão da doença, e quanto avançada se encontra a gravidez, a quimioterapia pode em alguns casos ser adiada até que se complete a maturação fetal. O parto pré-termo pode ser outra alternativa desde que se possam conciliar os riscos materno e fetal.
Fenitoína sódica	A síndrome fetal da hidantoína ocorre em 10 a 30% das gestantes expostas, podendo resultar em anomalias fetais multissistêmicas, incluindo disfunção do SNC, anomalias craniofaciais, malformações maiores, hipoplasia ungueal/digital, neuroblastoma, hemorragia no neonato por ocasião do parto.
Fenobarbital	Devido a relatos de efeitos teratogênicos, o uso durante a gravidez não é recomendado, exceto quando as convulsões maternas ofereçam grande risco ao feto; se houver opção pelo uso, administrar a menor dose efetiva e avisar a gestante dos riscos sobre o feto. Último trimestre da gravidez: risco do neonato apresentar sintomas da retirada do fármaco, ou ainda defeitos de coagulação que determinaram hemorragias nas primeiras 24 horas de vida, incluindo hemorragia intracraniana grave secundária à deficiência de vitamina K em conjunto com um parto traumático.

Fármacos	Comentário
Fluconazol	O uso é contra-indicado durante a gravidez, pois há registros de anormalidade congênitas múltiplas em esquemas posológicos de longa duração. Primeiro trimestre: risco de malformação congênita. Segundo e terceiro trimestres: pode afetar o crescimento e desenvolvimento funcional do feto ou ter efeitos tóxicos sobre o tecido fetal.
Fluoreto de sódio	Risco fetal é mínimo. Flúor atravessa barreira placentária, com níveis sangüíneos fetal e materno quase iguais no platô.
Fluoruracila	Contra-indicado na gravidez e em mulheres planejando gravidez.
Fosfato de codeína	Terceiro trimestre: deprime respiração neonatal; efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes; estase gástrica e risco de pneumonia de inalação na mãe durante o trabalho de parto.
Fosfato sódico de prednisolona	Crianças e mães tratadas com prednisolona durante a gravidez devem ser monitoradas pois há risco de hipoadrenalismo.
Glibenclamida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal. Recomenda-se substituir por insulina durante a gravidez. Suspender o uso dois dias antes do parto.
Gliclazida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal. Recomenda-se substituir por insulina durante a gravidez. Suspender o uso dois dias antes do parto.
Heparina sódica	Uso por mais de um mês oferece risco materno de osteopenia, osteoporose e trombocitopenia induzida por Heparina. Sugere-se uso de cálcio profilático e suplementação de vitamina D.
Hidroclorotiazida	Não é recomendado para tratamento da hipertensão na gravidez, pois pode gerar trombocitopenia neonatal.
Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar uso crônico de doses altas.
Hidroxiuréia	Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos de contracepção efetivos.
Ibuprofeno	Terceiro trimestre: com uso regular fechamento do ducto arterioso fetal no útero e possivelmente hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Início retardado e aumento da duração do trabalho de parto.
Ifosfamida	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Iodo + iodeto de potássio (sol. De Lugol)	Segundo ou terceiro trimestres: pode promover bócio e hipotiroidismo neonatal.
Isoflurano	Primeiro trimestre: pode ocasionar aumento do sangramento uterino. Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.

Fármacos	Comentário
Lamivudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
Levotiroxina sódica	Monitorar a concentração plasmática materna de TSH a cada trimestre, porque a tiroxina atravessa a barreira placentária.
Lopinavir + ritonavir	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
Maleato de enalapril	Causa malformações quando administrado na gravidez, principalmente em 2º e 3º trimestres. Evitar em todos os trimestres.
Maleato de midazolam	Deve ser prescrito como monoterapia, na menor dose efetiva, e por um período mais curto possível; as doses devem ser divididas a fim de evitar picos elevados de concentração Plasmática. Não é recomendado para indução de anestesia na cesariana.
Maleato de timolol	Relato de associação a bradicardia e arritmia no neonato com o uso oftálmico na mãe.
Manitol	Uso não recomendado, em função do influxo intravascular de fluidos nos pulmões e cérebro.
Mebendazol	Primeiro trimestre: uso deve ser evitado, devido ao risco de teratogenia visto em animais, mas não confirmado em humanos. Segundo e terceiro trimestres: é permitido. Seu uso é contra-indicado em infecções por cestódios e deve-se evitar o uso desse medicamento em infecções por nematódeos no primeiro trimestre de gravidez.
Melfalana	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Mercaptopurina	Não é recomendado o uso na gravidez. Ocorre um aumento na incidência de aborto em mulheres que usam mercaptopurina no primeiro trimestre da gravidez.
Mesilato de nelfinavir	Primeiro trimestre: evitar. Não há evidência de risco nos demais trimestres e a terapia deve ser avaliada quanto aos seus benefícios. A dose recomendada em protocolos clínicos objetivando atingir o pico plasmático é de 1250 mg, duas vezes ao dia. Não é recomendada a dose de 750 mg, três vezes ao dia, em mulheres grávidas, tendo em vista que as concentrações atingidas são insuficientes.
Mesilato de saquinavir	Primeiro trimestre: recomenda-se evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a Progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.

Fármacos	Comentário
Metotrexato de sódio	Metotrexato e outros antagonistas do ácido fólico são teratogênicos e no primeiro trimestre podem induzir aborto espontâneo.
Metronidazol	Segundo e terceiro trimestres: deve ter seu uso limitado a casos não-responsivos a agentes alternativos, devido ao potencial mutagênico visto em experimentação animal. Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: avaliar o risco-benefício.
Nevirapina	Uso contra-indicado, principalmente no primeiro trimestre. Baseado nos estudos de efeitos adversos hepáticos graves, a terapia com nevirapina não deve se iniciada em mulheres com contagem de CD4 acima de 250 células/mm3, a não ser que os benefícios sejam claramente superiores aos riscos.
Nifedipino	Pode inibir trabalho de parto.
Nitrato de miconazol	Considerado seguro para uso durante a gravidez. Vários protocolos clínicos incluem o tratamento local com miconazol para candidíase vaginal (ou nistatina como alternativa), e anfotericina B para infecção micótica disseminada. É também o medicamento de primeira escolha para infecções fúngicas dérmicas durante a gravidez.
Nitrofurantoína	Terceiro trimestre: pode provocar hemólise neonatal e anemia hemolítica neonatal se usada a termo.
Noretisterona	Riscos claramente ultrapassam os benefícios. Contra-indicada em mulheres que estão ou possam se tornar grávidas.
Omeprazol sódico	Evitar o uso, especialmente no primeiro trimestre de gravidez. Há relatos de anormalidades congênitas em humanos.
Óxido nitroso	No terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.
Palmitato de cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
Palmitato de retinol	É teratogênica. Uso de suplementos deve ser evitado em mulheres que podem se tornar gestantes ou durante a gravidez. Doses acima de 10.000 UI/dia por tempo prolongado na Gravidez têm sido associadas a anormalidades fetais no sistema nervoso central e na região craniofacial, defeitos cardíacos e no trato urinário.
Pamidronato dissódico	O pamidronato atravessa a barreira placentária e determina efeitos adversos no feto.
Pirimetamina	Primeiro trimestre: contra-indicado. Terceiro trimestre: avaliar benefício-risco.
Praziquantel	Infecções por T. Solium devem ser tratadas imediatamente. O tratamento no caso de infecção por Schistosoma mansoni pode ser benéfico apesar do risco.
Propiltiouracila	Uso não recomendado. Segundo e terceiro trimestres: pode promover bócio e hipotiroidismo neonatal.
Propofol	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal no terceiro trimestre de gravidez; não exceder 6 mg/Kg/hora para dose de manutenção.

Fármacos	Comentário
Prova tuberculínica (derivado proteico purificado – ppd RT23)	Gravidez pode interferir no diagnóstico.
Ritonavir	Primeiro trimestre: recomenda-se evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco.
Solução de Ringer + Lactato	Sais de sódio devem ser utilizados com precaução na pré- eclâmpsia
Succinato de metoprolol	O uso de beta-bloqueadores durante a gravidez pode prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
Succinato sódico de cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
Succinato sódico de hidrocortisona	Risco de retardo de crescimento intra-uterino.
Sulfadiazina	Não deve ser usada próxima ao trabalho de parto pelo risco de hiperbilirrubinemia do recém-nascido.
Sulfadiazina de prata	Terceiro trimestre: contra-indicada devido ao risco de hemólise e metemoglobinemia neonatal.
Sulfassalazina	Pode levar a icterícia raramente. Risco teórico de hemólise neonatal, principalmente em crianças com deficiência de g6pd, deve ser dado à mãe suplemento adequado de folato.
Sulfato de amicacina	Riscos auditivos ao feto.
Sulfato de bleomicina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Sulfato de estreptomicina	Segundo e terceiro trimestre: pode causar danos no nervo auditivo ou vestibular. Monitorar a concentração sérica de estreptomicina.
Sulfato de magnésio	Há relatos de síndrome do mecônio tampão, distúrbios neurocomportamentais e depressão respiratória em neonatos cujas mães receberam sulfato de magnésio, por via parenteral e em grandes doses, anteriormente ao parto para tratamento de eclâmpsia.
Sulfato de morfina	Terceiro trimestre: deprime respiração neonatal; efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes; estase gástrica e risco de pneumonia de inalação na mãe durante o trabalho de parto. Pode prolongar trabalho de parto.
Sulfato de quinina	Primeiro trimestre: a administração de doses altas é teratogênica e também pode induzir o aborto. No entanto, o risco de malária é considerado maior que o risco para o feto.
Sulfato de salbutamol	O sulfato de salbutamol inalado é o broncodilatador de escolha para uso na gravidez. A oxigenação insuficiente do feto devido a asma não controlada na gestante representa riscos maiores do que qualquer efeito advindo do fármaco. Porém o uso parenteral pode afetar o miométrio e oferecer potenciais riscos cardiovasculares à gestante.
Sulfato de vimblastina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.

Fármacos	Comentário
Teniposídeo	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Tioguanina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
Tiopental sódico	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.
Vacina BCG	Primeiro trimestre: risco teórico de malformações congênitas.
Vacina contra influenza	Recomenda-se administrar a partir do segundo trimestre de gravidez para evitar a fase com maior incidência de abortos espontâneos.
Vacina contra meningococo B e C	Não deve ser administrada a mulheres grávidas, a menos que se considere necessário e justificado devido a um elevado risco epidemiológico.
Vacina contra raiva (uso humano, cultivo celular)	A profilaxia pré-exposição é recomendada durante a gravidez Se houver alto risco de exposição à raiva e o acesso à profilaxia pós-exposição for limitado. A gravidez não é considerada contra-indicação para a profilaxia pós-exposição, uma vez que a vacinação não está associada a malformações fetais e o benefício de prevenir a doença supera qualquer risco eventual.
Vacina de vírus vivos atenuados de febre amarela	A menos que o risco de exposição seja alto, a vacinação deve ser evitada (risco teórico de malformações no primeiro trimestre). Caso seja necessária viagem para área endêmica, considera-se o risco da vacina inferior ao da infecção por febre amarela, especialmente após o sexto mês. Se possível, adiar vacinação para o terceiro trimestre.
Vacina de vírus vivos contra sarampo	Primeiro trimestre: risco teórico de malformações, contudo o benefício pode superar o risco fetal. Mulheres devem ser alertadas para evitar engravidar pelo menos nos 3 meses seguintes à vacinação.
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	Não é recomendado para gestantes a menos que haja grande risco de exposição inevitável.
Vacina tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC)	Concepção deve ser evitada até 4 semanas após vacinação
Valproato de sódio	Pode ser teratogênico e causar malformações como defeitos no tubo neural. O uso do valproato de sódio durante a gravidez deve ser considerado somente depois de discutidos com a mãe os riscos potenciais ao feto, e quando a gravidade e freqüência das convulsões maternas permitirem a retirada do medicamento sem prejuízos à paciente. A monitoração rotineira do tubo neural e dos parâmetros de coagulação é recomendada. Embora não haja evidências, a suplementação com ácido fólico pode ser feita previamente à gravidez estendendo-se até que a mesma se complete. Crianças nascidas de mães que utilizaram valproato durante a gravidez devem ter monitorados os níveis séricos de glicose durante várias primeiras horas de vida.

Fármacos	Comentário
Varfarina sódica	Contra-indicada para todos os trimestres de gravidez: malformações congênitas; hemorragia fetal e neonatal; há risco de hemorragia da placenta e fetal durante o parto.
Zidovudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
Zidovudina + Lamivudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.

7.

Fármacos e lactação

Isabela Heineck
Luciane Cruz Lopes
Cláudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro
Miriam de Barcellos Falkenberg
Rogério Hoefler
Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

As vantagens e a importância do aleitamento materno são bem conhecidas. Assim, a amamentação somente deverá ser interrompida ou desencorajada se existir evidência de que o fármaco usado pela nutriz é nocivo para o lactente, ou quando não existirem informações a respeito, e não for possível substituir o fármaco por outro, sabidamente inócuo.

O princípio fundamental da prescrição de medicamentos para mães lactantes baseia-se no risco versus benefício. Em geral, a nutriz deve evitar o uso de qualquer medicamento. No entanto, se isto for imperativo alguns aspectos prá- ticos devem ser considerados.

- Avaliar se o medicamento prescrito tem benefício reconhecido para a condição para a qual está sendo indicado.
- Utilizar a menor dose possível e programar o horário de administração do medicamento, evitando que o pico do medicamento em sangue e leite materno coincida com o horário da amamentação (por exemplo, administrar logo após o término da mamada).
- Orientar a mãe a retirar o leite com antecedência e estocar em congelador no caso de interrupção temporária do aleitamento.
- Sugerir ordenhas periódicas para manter a lactação, durante um período de suspensão temporária. Este leite não deve ser dado ao lactente.
- Dar preferência a medicamentos aprovados para uso em recém-nascidos e lactentes ou reconhecidamente seguros para crianças, e que sejam pouco excretados no leite materno.
- Dar preferência a medicamentos de aplicação tópica ou local e a tratamentos de curta duração.

Medicamentos de uso crônico podem levar a níveis elevados de fármaco no leite, representando maior risco potencial para o lactente. Nesse caso, considerar a possibilidade de realizar monitoramento de níveis plasmáticos do fármaco no lactente, principalmente em tratamentos prolongados.

A mãe deve ser orientada a observar a criança com relação a possíveis alterações no padrão alimentar, hábitos de sono, agitação, tônus muscular e distúrbios gastrintestinais que podem estar relacionadas a reações adversas ao medicamento.

Apesar das considerações feitas cabe ressaltar que poucos fármacos são capazes de interferir significativamente na lactação.

O quadro a seguir traz comentários sobre os fármacos e lactação.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Amamentação e uso de drogas. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Giugliani C, Giugliani ERJ. Uso de drogas na amamentação. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Shüller-Faccini L. org. Manual de teratogênese. Porto Alegre: Ed. Universidade; 2001:519-35.
4. Mengue SS. Os medicamentos durante a gravidez e a amamentação. In: Schenkel EP, Mengue SS, Petrovick PR. Cuidados com os medicamentos. 4a. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC; 2004:89-94.

5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 12th. ed. Hudson:Lexi-Comp; 2005.
6. Wannmacher L. Fármacos em gravidez e lactação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira M BC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:936–41.
7. World Health Organization (WHO). WHO Model Formulary 2006. Geneva: World Health Organization; 2007. [CD-ROM]

Fármacos e lactação

Fármacos	Comentários
Acetato de hidrocortisona (tópico)	Não deve ser aplicado no seio antes da amamentação.
Acetazolamida	Potencial para reações adversas graves. Concentração no leite com doses terapêuticas: 1,3 a 2,1 mg/mL.
Ácido acetilsalicílico	Uso de curta duração seguro em dosagem usual; monitorar bebê. Uso regular de doses elevadas pode diminuir a função plaquetária e produzir hipoprotrombinemia no bebê se estoques de vitamina K são baixos. Possível risco de síndrome de Reye.
Amoxicilina clavulanato de potássio	Considerada segura na dose usual. O uso de penicilinas por lactantes pode levar a sensibilização, diarréia, candidíase e rash cutâneo nos lactentes. Concentração no leite com dose terapêutica: 1,3 mg/L. Tempo do pico de concentração no leite: 4 a 5 horas.
Atenolol	Encontrado em quantidades insignificantes no leite materno. O risco em lactentes, no entanto, não é conhecido. Recomenda-se monitorar o lactente.
Azatioprina	Contra-indicada, em caso de necessidade do uso do fármaco a amamentação deve ser interrompida.
Benzilpenicilina procaína+benzilpenicilina potássica	Presente em pequenas quantidades no leite. Segura nas doses usuais; monitorar lactentes.
Besilato de atracúrio	O uso em nutrizes por 24 horas após a administração de bloqueadores neuromusculares deve ser evitado.
Calcitriol	Precaução com altas doses sistêmicas: pode causar hipercalcemia no lactente
Carbamazepina	Concentrações no leite variam de 15 a 69% daquela encontrada no plasma materno. Recomenda-se monitorar a criança.
Carbonato de lítio	Há relatos de hipotonia, hipotermia, cianose e mudanças no eletrocardiograma do lactente.
Ciclofosfamida	Contra-indicada. A ciclofosfamida, pode interferir no metabolismo celular do lactente.
Ciclosporina	Risco potencial de efeitos adversos graves (hipertensão, nefrotoxicidade e malignidades) sobre o lactente.
Cipionato de testosterona	Masculinização de meninas e desenvolvimento sexual precoce de meninos. Pode causar supressão da lactação.
Citarabina	Risco potencial de supressão de medula óssea, recomenda-se que a lactação seja descontinuada.
Citrato de clomifeno	Pode suprimir a lactação.
Citrato de fentanila	Risco de depressão respiratória e sedação para o lactente.

Fármacos	Comentários
Citrato de tamoxifeno	Pode suprimir a lactação.
Cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
Cloreto de metiltionínio	Evitar especialmente em prematuros, sendo o uso necessário, monitorar hemólise e iciterícia.
Cloridrato de ciprofloxacino	Altas concentrações no leite, usar outros fármacos mais seguros se possível.
Cloridrato de doxiciclina	Descoloração nos dentes
Cloridrato de doxorrubicina	Contra-indicado na lactação.
Cloridrato de mefloquina	Contra-indicado na lactação quando o recém-nascido tem menos de 3 meses
Cloridrato de midazolam Maleato de midazolam	Recomenda-se evitar a amamentação por 24 horas após a administração.
Cloridrato de minociclina	Risco de causar problemas no desenvolvimento esquelético e descoloração dos dentes.
Cloridrato de prometazina	Recomenda-se monitorar lactentes para sedação excessiva.
Cloridrato de tiamina	Nutrizes com deficiências graves de tiamina devem evitar amamentação devido ao metil-glioxal tóxico presente no leite.
Dapsona	Oferece baixo risco ao lactente, porém recomenda-se monitorar lactentes para icterícia.
Decanoato de haloperidol	Quando a dose materna é elevada, deve-se limitar o número de mamadas
Dexametasona	Não acarreta problemas em doses baixas e se administrada em momento distante da amamentação.
Dexametasona (uso tópico)	Não deve ser aplicado no seio antes da amamentação.
Dicloridrato de quinina	Risco de hemólise em crianças com deficiência em glicose-6- fosfato desidrogenase (g6pd) sob aleitamento natural.
Difosfato de primaquina	Contra-indicada até seis meses. Pode ocorrer hemólise em crianças com deficiência de g6pd.
Estrogênios conjugados	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
Estriol	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
Fenobarbital	Lactentes podem experimentar sedação excessiva e ainda sintomas de retirada pela descontinuação súbita da amamentação. Há risco de ocorrência de metemoglobinemia em lactentes cujas mães utilizam fenobarbital.

Fármacos	Comentários
Fluconazol	É seguro nas doses usuais, mas deve-se monitorar o neonato.
Fosfato de codeína	Há variação considerável na capacidade das nutrizes em metabolizar codeína-morfina; intoxicação relatada em bebê.
Furosemida	A concentração do fármaco é muito baixa para ser prejudicial, porém o mesmo pode reduzir a produção de leite.
Glibenclamida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
Gliclazida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
Haloperidol	Quando a dose materna é elevada, deve-se limitar o número de mamadas
Hidroclorotiazida	Altas doses podem inibir a lactação.
Hidroxiuréia	Excretada no leite materno em níveis médios de até 6,1 µg/mL. Embora esta concentração seja considerada baixa, há o risco potencial de efeitos adversos no lactente.
Iodo + iodeto de potássio	Risco de bócio e hipotiroidismo para o lactente.
Isoniazida + Rifampicina	Isoniazida: monitorar quanto possível toxicidade; risco teórico. De convulsão e neuropatia; piridoxina profilática é recomendada para a mãe e o recém-nascido. Rifampicina: não existem relatos de problemas em humanos.
Ivermectina	Evitar tratar a mãe antes que a criança tenha 1 ano de idade.
Loratadina	Recomenda-se monitorar o lactente para sedação.
Maleato de dexclorfeniramina	Em doses usuais é considerado seguro; monitorar criança para sedação excessiva.
Maleato de ergometrina	Pode produzir efeitos lesivos ao lactente. Prescrever fármaco alternativo ou interromper amamentação. Administração prolongada pode inibir lactação.
Metoclopramida	Apresenta potencial para efeitos no SNC. Monitorar o lactente.
Metotrexato de sódio	Risco de efeitos adversos graves no lactente.
Metronidazol	Caso seja necessário o uso do fármaco a amamentação deve ser interrompida durante sua administração e por 2 dias após o final da terapia. Altera sabor do leite.
Nitrofurantoína	Pode provocar hemólise em lactentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.
Noretisterona	Doses altas podem suprimir lactação e alterar composição do leite
Ocitocina	Pode alterar produção ou composição do leite. Se não houver fármaco alternativo, monitorizar a criança para efeitos adversos e/ou ingestão adequada de leite. Se for necessária terapia pós-parto, para controle de hemorragia intensa, atrasar o início da amamentação em pelo menos um dia após a interrupção do fármaco.
Omeprazol sódico	Evidências não são conclusivas e experiência clínica é insuficiente, porém apresenta risco potencial para reações adversas graves ao lactente.

Fármacos	Comentários
Oxacilina sódica	O uso de penicilinas por lactantes pode levar a sensibilização, diarréia, candidíase e rash cutâneo nos lactentes.
Palmitato de cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
Palmitato de tiamina	Nutrizes com deficiências graves de tiamina devem evitar amamentação devido ao metil-glioxal tóxico presente no leite.
Praziquantel	Evitar a amamentação durante o tratamento e após 72 horas da última dose.
Prednisona	Doses elevadas podem afetar função adrenal do lactente.
Propiltiouracila	Doses elevadas podem afetar função tiroidiana do lactente.
Succinato sódico de cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
Succinato sódico de hidrocortisona	Efeitos sistêmicos no lactente são improváveis com doses menores que o equivalente a 40 mg de prednisolona diariamente. Monitorar função adrenal do lactente com doses mais altas.
Sulfadiazina de prata	Pequeno risco de kernicterus em lactentes com icterícia e de hemólise em lactentes com deficiência de g6pd
Sulfassalazina	Monitorar a criança para icterícia.
Sulfato de estreptomicina	Deve-se monitorar a criança quanto ao aparecimento de afta e diarréia.
Sulfato de morfina	Uso por período curto é seguro em doses usuais; monitorar o bebê. Efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes.
Sulfato de quinina	Risco de hemólise em crianças com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (g6pd) sob aleitamento natural.
Vacina tetravalente (dtp + HIB)	Em virtude da presença do toxóide tetânico, avaliar risco- benefício de administrar a vacina durante amamentação.
Varfarina sódica	Neonatos e lactentes podem ser mais suscetíveis aos efeitos anticoagulantes devido à deficiência de vitamina K; no entanto, podem apresentar resistência à varfarina se alimentados com fórmulas suplementadas com vitamina K.

Os fármacos são eliminados mais comumente por biotransformação hepática e excreção renal e biliar. Embora a biotransformação possa ser feita em outros tecidos, o fígado é o principal órgão onde é realizada. O objetivo do metabolismo é transformar substâncias com caráter predominante lipofílico em hidrofílico, para que possam ser eliminadas nos rins, que constituem o principal órgão de excreção.

Os fármacos administrados por via oral e absorvidos no intestino chegam à circulação portal antes da sistêmica. Alguns sofrem certo grau de metabolismo logo na primeira passagem pelo fígado.

Disfunções hepáticas decorrentes de hepatite, hepatopatia por alcoolismo, cirrose, esteatose hepática e hepatocarcinoma potencialmente reduzem a biotransformação de fármacos. Entretanto, a capacidade do fígado é de tal magnitude que, mesmo na cirrose grave, o comprometimento metabólico é de apenas 30% a 50% da função do paciente hígido. Já para fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade oral pode aumentar duas a quatro vezes, devido à redução do metabolismo, incrementando o risco de efeitos adversos graves. Isso ocorre com acetato de megestrol, brometo de pancurônio, citarabina, cloridrato de lidocaína, entre vários outros. É preciso então considerar possíveis reajustes na dose ou no intervalo de administração.

Em cirrose e hepatite aguda há redução na produção de fatores de coagulação, favorecendo sangramento. A presença de cicatrizes no fígado obstrui a passagem do sangue, criando pressão aumentada na veia porta – hipertensão portal. Esta pode determinar o aparecimento de varizes gástricas ou esofágicas, aumentando o risco de sangramento. Deve-se, portanto, evitar ou prescrever com cautela fármacos que comprometam a coagulação e determinem risco de sangramento, como anticoagulantes, estreptoquinase e anti-inflamatórios não-esteróides (AINE). A retenção de sódio e água determinada pela cirrose pode ser exacerbada por AINE e corticosteróides.

Pacientes portadores de encefalopatia hepática estão mais sujeitos a efeitos de fármacos depressores do sistema nervoso central, que devem ser evitados naquela condição. Acetazolamida, aminoácidos, citrato de fentanila, cloridrato de prometazina, fenobarbital, fosfato de codeína e morfina, entre outros, podem determinar coma ou pré-coma.

Em geral, fármacos são metabolizados sem afetar o fígado, embora poucos possam apresentar toxicidade hepática (testosterona, pirazinamida, tioguanina).

O quadro a seguir apresenta os fármacos incluídos na Rename que podem provocar hepatopatias, os que exigem precaução para prescrição ou que podem necessitar ajuste de dose.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIAS

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 2021 p.
2. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 617 p.

Fármacos e hepatopatias

Fármaco	Comentário
Acetato de betametasona	Pode ser necessário ajuste de dose.
Acetato de megestrol	Hepatopatia pode afetar o metabolismo do megestrol. Avaliar necessidade de ajuste de dose.
Acetazolamida	Cuidado em insuficiência hepática. Diuréticos podem induzir pré-coma ou coma. Recomenda-se não usar em insuficiência hepática grave.
Ácido acetilsalicílico	Evitar em doença hepática grave, pois há aumento do risco de sangramento gastrintestinal.
Albendazol	Pode ocorrer acúmulo do albendazol. Reduzir dose.
Alopurinol	Reduzir dose em insuficiência hepática.
Aminoácidos para uso pediátrico	Podem ocorrer alcalose metabólica, hiperamoniemia, estupor e coma.
Amoxicilina clavulanato de potássio	Monitorar função hepática. Icterícia colestática observada durante o tratamento ou logo após o término; mais comum em pacientes com mais de 65 anos e em homens. Duração do tratamento usualmente não deve exceder 14 dias.
Azatioprina	Reduzir dose; monitorar com maior freqüência as contagens de sangue total.
Azitromicina	Evitar. Icterícia relatada.
Besilato de anlodipino	Recomenda-se redução da dose: Hipertensão: dose inicial de 2,5 mg 1x/dia; angina: 5 mg 1x/dia.
Brometo de pancurônio	Possível atraso do início do efeito, necessidade de doses mais altas e tempo de recuperação prolongado.
Cabergolina	Reduzir dose em hepatopatia grave.
Calcitriol	Evitar em hepatopatia grave.
Carbamazepina	Agravamento do quadro clínico.
Cefalexina sódica	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
Cefalotina sódica	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
Cefotaxima	Sem necessidade de ajuste na dose, a menos que haja nefropatia associada.
Ceftriaxona sódica	Sem necessidade de ajuste de dose em hepatopatias leve e moderada. Contra-indicada em hepatopatia grave.
Ciclosporina	Absorção pode estar reduzida em pacientes com transplantes hepáticos ou com doenças hepáticas (biodisponibilidade pode ser menor que 10%) – ajustar dose. Em pacientes com fibrose cística e transplantes cardíacos ou pulmonares, podem ser requeridas doses duas vezes maiores para manter os níveis terapêuticos.
Cipionato de testosterona	Terapia com testosterona tem sido associada a aumento da bilirrubina total, alterações nos testes de função hepática e, mais raramente a tumores hepáticos.
Citarabina	Pode ocorrer redução do metabolismo hepático e conseqüente toxicidade sistêmica. Pode ser necessário ajuste de dose.
Citrato de clomifeno	Recomenda-se suspensão em hepatopatia grave.

Fármaco	Comentário
Citrato de fentanila	Em dano hepático grave pode haver depuração reduzida. Evitar o uso ou reduzir dose. Podem ocorrer doenças do trato biliar, pancreatite aguda e espasmo do esfíncter de Oddi.
Clorambucila	Reduzir dose.
Cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
Cloreto de sódio	Ajustar dose na doença cirrótica.
Cloreto de suxametônio	Reduzir dose em doença hepática grave ou cirrose. Pode ocorrer apnéia prolongada, devido à síntese reduzida de pseudocolinesterase.
Cloridrato de amiodarona	Diminui a depuração, porém não há definição sobre ajuste de dose.
Cloridrato de bupivacaína	Evitar ou reduzir dose em pacientes com doença hepática.
Cloridrato de bupropiona	Reduzir dose ou administrar em dias alternados.
Cloridrato de cefalexina	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
Cloridrato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
Cloridrato de daunorrubicina	Pacientes com bilirrubina sérica entre 12 e 30 microgramas/mL devem receber 75% da dose usual. Se essas concentrações tiverem ultrapassado 30 microgramas/mL, administrar somente 50% da dose usual.
Cloridrato de doxorrubicina	Reduzir dose de acordo com a concentração de bilirrubina.
Cloridrato de fluoxetina	Reduzir ou espaçar doses em disfunção hepática.
Cloridrato de hidralazina	Usar as menores doses em pacientes com insuficiência hepática.
Cloridrato de idarrubicina	Não deve ser dado se a bilirrubina sérica exceder 5 mg/dl; considerar uma redução de 50% da dose se bilirrubina estiver entre 2,6 e 5,0 mg/dl.
Cloridrato de lidocaína	Evitar prescrever ou reduzir dose injetável ou tópica no caso de doença hepática grave. Dependendo do grau da doença hepática pode não ser necessário reduzir a dose, somente a velocidade de infusão.
Cloridrato de metformina	Distúrbios hepáticos aumentam o risco de acidose lática. Suspender uso em insuficiência hepática, pelo risco de hipóxia tissular.
Cloridrato de metoclopramida	Reduzir dose em hepatopatas.
Cloridrato de midazolam	Pode precipitar coma. Em cirrose, diminui a depuração do fármaco, prolongando sua meia-vida de eliminação.
Cloridrato de ondansetrona	Reduzir dose. Dose máxima diária: 8 mg.
Cloridrato de prometazina	Evitar uso. Pode precipitar coma em pacientes com doença hepática grave. E hepatotóxico.
Cloridrato de propranolol	Iniciar com doses baixas e monitorar os batimentos cardíacos.
Cloridrato de ranitidina	Aumento do risco de confusão mental. Pode ser necessário proceder a redução da dose ou aumento do intervalo entre as doses.
Cloridrato de verapamil	Recomenda-se redução da dose oral do fármaco, pois com a redução do metabolismo pode-se potencializar a resposta terapêutica. Reduzir dose para 20% a 50% das usuais. Recomenda-se monitorar paciente.

Fármaco	Comentário
Dacarbazina	Pode ser necessário monitorar o paciente com insuficiência hepática. Evitar usar nos portadores de hepatopatias graves.
Decanoato de haloperidol	Evitar na insuficiência hepática grave.
Diazepam	Contra-indicado na doença hepática grave. Avaliar risco-benefício em casos de insuficiência hepática.
Dipirona sódica	Taxa de eliminação do fármaco é reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Doses elevadas não são recomendadas.
Docetaxel	Evitar quando níveis de bilirrubina e transaminases estiverem alterados. Insuficiência hepática aumenta a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento.
Efavirenz	Contra-indicado na insuficiência hepática grave. Na insuficiência hepática leve a moderada há aumento do risco de efeitos adversos hepáticos.
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Evitar o uso em hepatopatias. Noretisterona está associada a crises agudas em pacientes com porfiria.
Espiramicina	Monitorar pacientes com comprometimento hepático utilizando altas doses.
Espironolactona	Recomenda-se reduzir dose.
Estearato de eritromicina	Na insuficiência hepática pode causar hepatotoxicidade idiossincrática. Recomenda-se monitorar audição.
Estreptoquinase	Contra-indicada em doença hepática grave pelo risco aumentado de sangramento.
Estriol	Embora menos potente que outros estrógenos, estriol tem absorção sistêmica por via vaginal e metabolismo hepático. Recomenda-se cuidado relacionado a vias de administração.
Etoposídeo	Aumento da incidência de efeitos adversos. Pode ser necessário ajustar doses.
Fenobarbital	Evitar uso em dano hepático grave. Pode precipitar coma. Pacientes com danos hepáticos de leve a moderado reduzir dose e monitorar função hepática.
Flumazenil	Depuração bastante diminuída na insuficiência hepática grave, podendo ocorrer falência hepática fulminante.
Fluoruracila	Ajustar dose em insuficiência hepática.
Fosfato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
Fosfato de codeína	Evitar ou reduzir dose; pode precipitar coma.
Fosfato dissódico de betametasona	Pode ser necessário ajuste de dose.
Fosfato sódico de prednisolona	Risco aumentado de efeitos adversos.
Furosemida	Pacientes com cirrose: redução do efeito natriurético, possível hipocalemia.
Glibenclamida	Risco elevado de hipoglicemia em hepatopatias graves. Avaliar redução da dose.
Gliclazida	Risco elevado de hipoglicemia em hepatopatias graves. Avaliar redução da dose.
Haloperidol r	Evitar na insuficiência hepática grave.
Heparina sódica	Reduzir dose em doença hepática grave.
Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar em coma hepático se houver risco de insuficiência renal.

Fármaco	Comentário
Ibuprofeno	Risco de insuficiência renal aumentado em pacientes com redução da função hepática. Aumento do risco de sangramento gastrintestinal e de retenção de líquidos; evitar em doença hepática grave.
Insulina humana nph insulina humana regular	Considerar redução de dose.
Itraconazol	Recomenda-se monitorar função hepática. Se ocorrer algum sinal de toxicidade, descontinuar tratamento.
Levodopa+carbidopa	Evitar na insuficiência hepática.
Levonorgestrel	Evitar na insuficiência hepática.
Lipídios	Pode ser necessário ajuste de dose.
Loperamida	Monitorar paciente para sinais e sintomas de toxicidade do SNC devido ao considerável metabolismo de primeira passagem.
Lopinavir + ritonavir	Evitar prescrever cápsula para pacientes com insuficiência hepática grave.
Loratadina	Administrar em jejum, dose única diária, em dias alternados.
Maleato de dexclorfeniramina	Evitar o uso. Há sedação acentuada em pacientes com doença hepática grave.
Maleato de enalapril	Monitorar função hepática em pacientes com insuficiência hepática.
Maleato de midazolam	Pode precipitar coma. Em cirrose, diminui a depuração do fármaco, prolongando sua meia-vida de eliminação.
Mebendazol	Aumenta a depuração em hepatopatas. Deve-se fazer teste de função hepática e contagem sanguínea em regimes de alta dosagem.
Mercaptopurina	Reduzir dose em hepatopatas.
Mesilato de saquinavir	Monitorar em insuficiência hepática moderada, evitar uso na insuficiência hepática grave.
Metotrexato de sódio	Na lesão hepática a toxicidade está relacionada com a dose. Evitar em dano hepático grave.
Metronidazol	Evitar ou reduzir dose em insuficiência hepática grave.
Nevirapina	Evitar em insuficiência hepática grave. Monitorar função Hepática nas primeiras 18 semanas. Suspender se houver indício de hepatotoxicidade. É hepatotóxica.
Nifedipino	Reduzir dose.
Nitrato de miconazol	Monitorar função hepática durante a terapia. Não há ajuste de dose preconizado.
Nitrofurantoína	Icterícia colestática e hepatite ativa crônica relatadas.
Nitroprusseto de sódio	Uso limitado. Risco de toxicidade por cianeto.
Ofloxacino	Eliminação pode ser reduzida na insuficiência hepática grave. Não exceder a dose de 400 mg diários em pacientes com insuficiência hepática grave como cirrose, com ou sem ascite.
Omeprazol sódico	Reduzir dose, especialmente em pacientes em terapia de longo prazo. Não mais que 20 mg/dia devem ser usados.
Oxacilina sódica	Monitorar função hepática durante tratamento prolongado, especialmente em crianças, neonatos, idosos, insuficientes renais E uso de altas doses.

Fármaco	Comentário
Paclitaxel	A dose deve ser ajustada de acordo com os níveis de transaminases e bilirrubina.
Palmitato de cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
Paracetamol	É seguro nas doses terapêuticas em doença crônica estável e alcoolismo. A hepatotoxicidade apresenta considerável variação individual. Evitar doses elevadas ou muito freqüentes.
Pirazinamida	Hepatopatia crônica: suspender tratamento quando o nível das transaminases ou bilirrubina aumentarem 5 vezes o valor normal. Contra-indicada na insuficiência hepática severa.
Poligelina	Cautela na doença hepática crônica.
Praziquantel	Pacientes com dano hepático podem apresentar concentrações plasmáticas 2 a 4 vezes maiores que pacientes com função hepática normal. Ajustar esquema posológico.
Prednisona	Em disfunção hepática é maior o risco de efeitos adversos.
Propiltiouracila	Reduzir dose ou interromper tratamento conforme resultado de monitoração.
Rifampicina	Ajustar dose de adulto e criança para 608 mg/kg 2 vezes por semana se nível de bilirrubina sérica acima de 50 micromol/L. Evitar em hepatite aguda ou crônica, alcoolismo e cirrose. Se indispensável, reduzir dose em 30-40%.
Sinvastatina	Suspender ou reduzir dose se elevação persistente dos níveis de transaminases hepáticas. Contra-indicada em insuficiência hepática ou elevação persistente dos níveis das transaminases hepáticas 3 vezes acima do limite normal.
Succinato de metoprolol	Reduzir dose.
Succinato sódico de cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
Succinato sódico de hidrocortisona	Pode ser necessário ajuste de dose em falência hepática.
Sulfadiazina	Alteração no metabolismo hepático pode aumentar risco de toxicidade.
Sulfadiazina de prata	Evitar em hepatopatia grave.
Sulfato de abacavir	Na hepatopatia leve, adultos: 200mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.
Sulfato de atazanavir	Ajustar dose na insuficiência hepática moderada sem falha terapêutica prévia: 300mg via oral, 1 vez ao dia. Evitar na insuficiência hepática grave.
Sulfato de hidroxicloroquina	Aumento das concentrações sangüíneas da hidroxicloroquina e conseqüente aumento dos riscos de efeitos adversos.
Sulfato de morfina	Evitar ou reduzir dose; pode precipitar coma. Sedação excessiva pode ocorrer em cirrose.
Sulfato de vimblastina	Ajustar dose na insuficiência hepática. Reduzir dose de vimblastina em 50% quando bilirrubina sérica estiver acima de 3 mg/100 mL.
Sulfato de vincristina	Em pacientes com bilirrubina direta de 3 mg/100 mL recomenda-se diminuir a dose em 50%.
Teniposídeo	Recomenda-se ajuste de dose na insuficiência hepática.

Fármaco	Comentário
Tioguanina	Monitorar função hepática. Reduzir dose se houver prejuízo hepático. Descontinuar em hepatite tóxica, estase biliar, icterícia clínica ou diminuição da função hepática. A toxicidade hepática em tratamento de longa duração apresenta-se como doença veno-oclusiva do fígado ou como hipertensão portal.
Tiopental sódico	Reduzir dose de indução em doença hepática severa.
Valproato de sódio	Não administrar nas doenças hepáticas ou na insuficiência hepática moderada a grave.
Varfarina sódica	Evitar em doença hepática grave, especialmente se o tempo de protrombina já estiver prolongado; há aumento do risco de toxicidade e sangramento.
Zidovudina	Pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas do fármaco. Recomenda-se diminuir a dose.
Zidovudina + Lamivudina	Não se recomenda a associação em dose fixa em caso de insuficiência hepática.

9.

Fármacos e nefropatias

Lenita Wannmacher

A maioria dos fármacos se excreta pelos rins. Como conseqüência, três aspectos clínicos, dependentes das principais funções renais – filtração glomerular e secreção e reabsorção tubulares – têm repercussão terapêutica:

- efeito terapêutico no próprio rim – obtido com fármacos cujo sítio de ação é esse órgão, produzindo modificações em suas funções ou sobre as condições do parênquima renal; a capacidade de o rim concentrar determinados medicamentos favorece a ação terapêutica;
- excreção renal de fármacos ou substâncias tóxicas exógenas – afetada na insuficiência renal crônica, pois a deficiente função renal pode interferir nessa etapa farmacocinética, facilitando a ocorrência de níveis séricos tóxicos de fármacos que se excretam em forma inalterada (ex. gentamicina e digoxina) ou como metabólitos ativos (ex. sulfadiazina, alopurinol, nitrofurantoína);
- nefrotoxicidade – decorrente do uso de fármacos que alteram diretamente os tecidos renais ou o fazem por meio da modificação do fluxo plasmático renal, com repercussão nociva ao organismo.

Outro aspecto a considerar é a excreção de fármacos em pacientes submetidos a tratamento dialítico; tal excreção pode exigir reposição de dose pós- procedimento para manter o efeito terapêutico, ou a diálise pode ser usada no manejo de intoxicações exógenas.

Em insuficiência renal crônica, quando a depuração da creatinina endógena for inferior a 50 mL/minuto, fármacos com excreção urinária exclusiva ou predominante devem ser evitados ou podem ter seu esquema de administração reajustado, mediante modificação de dose ou de intervalo entre doses. Caso contrário, haverá efeito cumulativo, pois sua meia-vida fica aumentada proporcionalmente ao déficit de função renal.

Nenhum reajuste é necessário para fármacos cuja excreção urinária é de metabólitos inativos ou têm predominante excreção extra-renal (ex. cloranfenicol).

Fármacos nefrotóxicos devem ser preferivelmente evitados, sobretudo em uso concomitante com outros agentes de perfil de risco similar.

MODIFICAÇÕES DE ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO EM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Os fármacos depurados em forma original ou como metabólitos ativos devem ter seus esquemas terapêuticos modificados. Isso pode ser feito por meio de redução das doses usualmente empregadas, aumento do intervalo entre as administrações ou combinação das duas possibilidades. Quando o risco de toxicidade é muito alto ou há ineficácia em presença de função renal muito baixa, é preferível excluir o uso do fármaco, em vez de reajustar seus esquemas de emprego.

O parâmetro orientador das modificações é a concentração sérica da creatinina (mais rapidamente obtida, mas mais variável sob diferentes condições) ou a depuração da creatinina endógena (mais confiável como parâmetro estimativo).

A depuração da creatinina endógena (DCE) pode ser determinada diretamente em urina de 24 horas ou pelo nível da creatinina sérica, por meio da seguinte equação:

$$\text{DCE (mL/min)} = \frac{14 \times \text{idade} \times \text{peso corporal}}{\text{Creatinina medida} \times 72}$$

Observação: Em mulheres, subtraem-se 15% do valor encontrado acima.

Na prática, se a depuração da creatinina for maior ou igual a 100 mL/minuto, o ajuste não se faz necessário. Sendo inferior a esse valor, faz-se uma estimativa da função renal restante para fazer o ajuste. Em paciente anéfrico, considera-se a depuração da creatinina igual a zero.

REDUÇÃO DE DOSAGEM

Opta-se por menor dose, permanecendo a freqüência usual de administração, de modo a manter a concentração sérica do fármaco dentro de limites estreitos, com menores oscilações entre níveis tóxicos e subterapêuticos. Isso é desejável para medicamentos cujo efeito, terapêutico ou tóxico, é proporcional àquela concentração. É reajuste menos comum.

No caso de ser necessária dose de ataque, essa não precisa ser modificada em pacientes com insuficiência renal.

Para cálculo simplificado de ajuste de dose, utiliza-se a seguinte equação:

$$\text{Dose na insuficiência renal: dose usual x } \frac{DCE}{100}$$

AUMENTO DO INTERVALO ENTRE ADMINISTRAÇÕES

Essa modalidade serve para ajuste de fármacos com ampla margem de segurança e daqueles em que a ação terapêutica ocorre com concentrações efetivas intermitentes.

Levando em conta a concentração de creatinina sérica (Cr sérica), o ajuste de intervalo segue a equação seguinte:

Intervalo na insuficiência renal = Cr sérica x intervalo usual

Se a DCE for laboratorialmente obtida ou estimada pelo cálculo já descrito, os ajustes correspondem em geral às seguintes categorias:

- DCE entre 50-30 mL/minuto: 75% da dose usual
- DCE entre 30-10 mL/minuto: 50% da dose usual
- DCE inferior a 10 mL/minuto: 25% ou menos da dose usual

O prolongamento do intervalo além de 24 horas pode comprometer a eficácia de alguns fármacos, como os antimicrobianos.

Tanto fórmulas quanto tabelas são aproximações da realidade, objetivando evitar erros grosseiros de administração. Quaisquer modalidades de cálculo produzem resultados similares. Ajustes mais fidedignos e individualizados podem ser feitos a partir da determinação dos níveis plasmáticos de fármacos no paciente que está sendo tratado, bem como pelas observações clínicas dos efeitos conhecidos.

NEFROTOXICIDADE

Manifesta-se como alterações renais, funcionais ou estruturais, decorrentes da ação de produtos químicos ingeridos, injetados ou inalados que exercem to xicidade seletiva no parênquima renal, seja por aí atingirem alta concentração ou porque o tecido tem características fisiológicas ou bioquímicas que o tornam mais sensível à substância.

As toxinas mais comumente envolvidas no surgimento de nefrotoxicidade são contrastes radiológicos, metais (mercúrio, ouro, lítio etc.), solventes orgânicos (tetracloreto de carbono, etilenoglicol, tolueno, tricloroetileno etc.), aminoglicosídeos, anfotericina B, algumas cefalosporinas, vancomicina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não-esteróides em uso crônico, anestésicos gerais, antineoplásicos e ciclosporina.

O manejo clínico da nefrotoxicidade passa por medidas preventivas e de contraposição aos efeitos já instalados. Inicialmente, é preciso atentar para a possibilidade de lesão ao se usarem fármacos potencialmente nefrotóxicos. Em segundo lugar, é preciso evitar uso concomitangte desses fármacos.

A suspensão dos agentes nefrotóxicos leva, em geral, à reversão das lesões observadas. Medidas preventivas incluem hidratação prévia adequada.

PROCEDIMENTO DIALÍTICO

Os métodos de diálise podem substituir o rim no processo de eliminação de muitos fármacos. Nesse caso, doses e intervalos calculados para o insuficiente renal devem ser novamente ajustados. Com a diálise peritoneal isso não é geralmente necessário, pois ela não remove significativamente os fármacos. A hemodiálise, mais eficaz, pode afetar as concentrações de agentes de pequeno peso molecular, pouco ligados a proteínas plasmáticas e hidrossolúveis.

Em hemodiálise mantém-se o esquema usual do paciente com insuficiência renal, suplementando-se com uma das doses logo após a hemodiálise ou faz-se ajuste no esquema usual e suplementa-se na pós-hemodiálise ou somente se administra a dose na pós-hemodiálise.

Hemodiálise ou hemoperfusão são modalidades usadas para acelerar a eliminação de fármacos quando há superdosagem absoluta ou relativa, mesmo em pacientes com função renal normal. Em intoxicações exógenas causadas por ácido valpróico, fenobarbital, lítio e salicilatos pode-se recorrer ao procedimento dialítico.

FONTE: FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Wannmacher L, Ferreira MBC, Nunes G. FÁRMACOS E RIM. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Fármacos e nefropatias

Fármaco	Comentário
Acetato de medroxiprogesterona	Pode ocorrer retenção de fluidos orgânicos.
Acetazolamida	Aumentar intervalo entre doses: DCE entre 50-10 mL/ minuto: 12 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar o uso.
Aciclovir aciclovir sódico	DCE inferior a 25 mL/minuto: ajustar dose. Em herpes simples e zoster: Em pacientes com HIV: DCE entre 50-10 mL/minuto: 5-12,4 mg/kg, por via intravenosa, 1-2 vezes ao dia DCE for inferior a 10 mL/minuto: 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia ou 2,5-5 mg/kg, por via intravenosa, 2 vezes ao dia. Em hemodiálise: metade da dose usual a cada 24 horas, acrescida de metade da dose usual após cada sessão.
Ácido acetilsalicílico	Evitar em insuficiência renal crônica.
Alopurinol	Ajustar dose segundo a depuração da creatinina endógena.
Aminoácidos aminoácidos para uso pediátrico	Pode ocorrer aumento da concentração plasmática de uréia e nitrogênio em insuficiência renal.
Amoxicilina	Risco de cristalúria com doses elevadas. Aumentar o intervalo entre doses em pacientes com insuficiência renal grave.
Amoxicilina Clavulanato de potássio	Risco de cristalúria com doses elevadas Reduzir dose se a depuração de creatinina endógena for inferior a 30 mL/minuto.
Ampicilina sódica	Reduzir dose ou aumentar intervalo entre doses em insuficiência renal.
Anfotericina B	Ajustar intervalos entre administrações segundo a depuração da creatinina endógena. DCE entre 50– 10 mL/ minuto: intervalo de 24 horas entre as administrações. DCE inferior a 10 mL/minuto: intervalo entre 24 a 36 horas entre as administrações
Antimoniato de meglumina	Contra-indicar em insuficiência renal grave e ajuste de dose nos demais casos.
Atenolol	DCE entre 30-10 mL/minuto: máximo de 50 mg/dia. DCE inferior a 15 mL/minuto: máximo de 25 mg/dia. Hemodiálise: administrar dose adicional de 25 a 50 mg.
Azatioprina	Ajustar dose.
Azitromicina	Não é necessário ajuste, entretanto deve-se usar com cuidado em pacientes com filtração glomerular inferior a 10 mL/minuto.
Benzilpenicilina benzatina	Não usar doses altas em insuficiência renal grave.
Benzilpenicilina potássica	Em insuficiência renal grave: maior risco de neurotoxicidade. DCE entre 50-10 mL/minuto: 75% da dose usual. DCE inferior a 10 mL/minuto: 25% da dose usual.
Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	Na insuficiência renal grave: aumento do risco de neurotoxicidade.
Brometo de pancurônio	Reajustar em insuficiência renal grave.
Brometo de piridostigmina	Insuficiência renal moderada e grave: reduzir dose.
Calcitriol	Em insuficiência renal crônica, aumentar intervalo entre doses.
Carbonato de cálcio	DCE inferior a 25 mL/minuto: reduzir doses na dependência do nível sérico de cálcio. Hemodiálise crônica: diminuição de dose devido ao potencial para desenvolvimento de hipercalcemia.

Fármaco	Comentário
Carbonato de lítio	Evitar em insuficiência renal.
Carboplatina	Depuração de creatinina endógena inferior a 50 mL/minuto: Reduzir dose.
Cefalexina sódica	Reduzir dose segundo a depuração da creatinina endógena. Em insuficiência renal, a dose deve ser de 250 a 500 mg a cada 12 horas.
Cefalotina sódica	DCE entre 50-30 mL/minuto: até 1,5 g a cada 6 horas. DCE entre 50-30 mL/minuto: até 1,5 g a cada 6 horas. DCE entre 30-10 mL/minuto: até 1,0 g a cada 6 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: até 0,5 g a cada 6 horas. DCE inferior a 2 mL/minuto: até 05g a cada 9 horas.
Cefazolina sódica	DCE entre 50-30 mL/minuto: dose normal, a cada 8 horas. DCE entre 30-10 mL/minuto: metade da dose normal, a cada 12 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: metade da dose normal, a cada 18 a 24 horas.
Cefotaxima	Depuração da creatinina endógena inferior a 30 mL/minuto: Reduzir em 50% a dose usual.
Ceftazidima	
Ciclofosfamida	Depuração de creatinina endógena inferior a 50 mL/minuto: 75% da dose usual. Depuração de creatinina endógena inferior a 30 mL/minuto: 50% da dose usual. Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: Dose usual a cada 18 a 24 horas.
Ciclosporina	Monitorar a função renal. Reduzir dose, exceto em casos de rejeição a transplante renal.
Cipionato de testosterona	Possível toxicidade e retenção de fluidos.
Cisplatina	Não utilizar em ciclos repetidos até que a creatinina sérica esteja abaixo de 1,5 mg/100 mL.
Citarabina	Nefrotoxicidade, que exige ajuste de dose.
Citrato de dietilcarbamazina	Reduzir dose em insuficiência renal.
Citrato de fentanila	Depuração da creatinina endógena inferior a 50 mL/minuto: 75% da dose usual. Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
Claritromicina	Reduzir dose ou aumentar intervalo entre as doses em insuficiência renal grave.
Cloreto de sódio	Ajustar dose na insuficiência renal.
Cloridrato de amiodarona	Usar com cuidado em pacientes com insuficiência renal grave devido à possibilidade de acúmulo de iodo.
Cloridrato de bupropiona	Reduzir dose para 150 mg/dia.
Cloridrato de cefalexina	Reduzir dose segundo a depuração da creatinina endógena. Em insuficiência renal, a dose deve ser de 250 a 500 mg a cada 12 horas.
Cloridrato de ciprofloxacino	Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal moderada.
Cloridrato de clindamicina	Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.
Cloridrato de daunorrubicina	Creatinina sérica entre 1,5 e 3 mg/dL: 75% da dose usual. Creatinina sérica superior a 3 µm/L: 50% da dose usual.
Cloridrato de doxiciclina	Evitar altas doses em insuficiência renal.

Fármaco	Comentário
Cloridrato de etambutol	DCE entre 50-10 mL/minuto: intervalo de 24 a 36 horas. DCE inferior 10 mL/minuto: intervalo de 48 horas. Em hemodiálise: dose completa pós-diálise. Em diálise peritoneal: receber dose a cada 48 horas.
Cloridrato de hidralazina	DCE superior a 10 mL/minuto: intervalo de administração a Cada 8 horas. Não são necessárias doses de suplementação em casos de hemodiálise.
Cloridrato de idarrubicina	Reduzir dose em insuficiência renal moderada a grave.
Cloridrato de metformina	Evitar em insuficiência renal.
Cloridrato de metoclopramida	Reduzir dose e monitorar a função renal.
Cloridrato de midazolam	Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: Reduzir dose em 50%.
Cloridrato de minociclina	Reduzir dose ou aumentar intervalo entre as doses (dose diária máxima de 200 mg).
Cloridrato de penicilamina	Reajustar dose em insuficiência renal moderada ou grave.
Cloridrato de ranitidina	Reduzir a dose ou aumentar o intervalo em insuficiência renal.
Cloridrato de tiamina	Pacientes com insuficiência renal crônica sob diálise devem ser acompanhados, pois a tiamina é dialisável.
Cloridrato de vancomicina	Ajustar dose segundo a determinação da concentração plasmática.
Dacarbazina	Ajustar dose ou evitar em nefropatias graves.
Diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina	Nefrotoxicidade
Dicloridrato de quinina	Reduzir as doses em insuficiência renal.
Didanosina	Adultos com mais de 60 kg: Adultos com menos de 60 kg:
Difosfato de cloroquina	Ajustar dose em insuficiência renal.
Digoxina	DCE entre 50-10 mL/minuto: 75% da dose usuaL. DCE inferior a 10 mL/minuto: 10% a 25% da dose usual Ou: DCE entre 50-10 mL/minuto: 36 horas entre as administrações. DCE inferior a 10 mL/minuto: 48 horas entre as Administrações. Não é necessária a administração de novas doses após.
Dipirona sódica	Ajustar dose em pacientes com insuficiência renal.
Eritropoietina	Monitorizar pressão arterial regularmente em insuficiência renal crônica, principalmente no início da terapêutica e durante as sessões de hemodiálise. Suspender se houver elevação sem controle da pressão arterial.
Espironolactona	DCE de 50 mL/minuto: intervalo entre doses de 6 a 12 horas. DCE entre 50-10 mL/minuto: intervalo entre doses de 12 a 24 horas.
Estearato de eritromicina	Utilizar no máximo 1,5 g/dia na insuficiência renal grave.
Estrogênios conjugados	Pode ocorrer retenção de fluidos orgânicos.
Etionamida	DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
Etoposídeo	Depuração de creatinina endógena entre 30 e 10 mL/minuto: 25% da dose usual.
Fenobarbital	Depuração de creatinina inferior a 10 mL/minuto: reduzir dose e aumentar o intervalo (12 a 16 horas).
Fluconazol	DCE inferior a 50 mL/minuto: 50% da dose usual. Hemodiálise regular: 100% da dose após cada sessão de diálise.

Fármaco	Comentário
Fluoreto de sódio	Pode ocorrer excessiva retenção de fluoreto de sódio (com risco de fluorose) em insuficiência renal. Neste caso, o flúor deve ser administrado em baixas doses.
Folinato de cálcio	Se as concentrações plasmáticas de metotrexato forem maiores ou iguais a 50 µm por 24 horas, ou maiores ou iguais a 5 µm por 48 horas, ou níveis de creatinina sérica aumentados em 100% ou mais por 24 horas após a Administração de metotrexato: 150 mg, por via intravenosa, a cada 3 horas até que os níveis de metotrexato sejam reduzidos para valores menores que 1 µm. Então, 15 mg de folinato de cálcio, por via intravenosa, a cada 3 horas até que os níveis de metotrexato fiquem menores que 0,05 µm.
Fosfato de clindamicina	Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.
Fosfato de codeína	Reduzir dose ou evitar em insuficiência renal.
Fumarato de tenofovir desoproxila	DCE entre 50 mL/minuto: 300 mg a cada 48 horas. DCE entre 30-10 mL/minuto: 300 mg cada 72 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: não há recomendação disponível. Hemodiálise: 300mg após 12 horas da sessão.
Furosemida	Em insuficiência renal, a dose usual inicial é de 80-120 mg/dia, aumentando até valores superiores a 800 mg/dia. É recomendada a dose máxima de 1500 mg/dia.
Ganciclovir sódico	
Glibenclamida	Recomenda-se a suspensão do uso em caso de nefropatia grave.
Gliclazida	Em insuficiência renal moderada, reajustar dose. Em insuficiência renal grave, evitar o uso.
Gliconato de cálcio	Monitorar o cálcio sérico.
Heparina sódica	Insuficiência renal grave: reduzir dose.
Hidroclorotiazida	DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar uso.
Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar ou reduzir dose em insuficiência renal crônica.
Ibuprofeno	Em insuficiência renal leve: usar a menor dose eficaz e monitorar a função renal. Em insuficiência renal grave: evitar, se possível.
Imipeném + cilastatina sódica	Aumentar o intervalo entre doses.
Insulina humana regular	Reduzir dose em insuficiência renal grave.
Insulina humana NPH	Reduzir dose em insuficiência renal grave.
Isetionato de pentamidina	Ajustar intervalos entre administrações segundo a depuração da creatinina endógena. DCE entre 50-10 mL/minuto: 4 mg/kg/dia, por via intravenosa. DCE inferior a 10 mL/minuto: 4 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 ou 36 horas.
Isoniazida	
Lamivudina	Reduzir dose.
Lopinavir + ritonavir	Evitar solução oral devido a risco de toxicidade ao propilenoglicol. Evitar cápsula em insuficiência renal grave.
Loratadina	Administrar dose única diária, em dias alternados.
Maleato de dexclorfeniramina	Reduzir dose.
Maleato de enalapril	Depuração de creatinina endógena inferior a 30 mL/minuto: 2,5 mg, uma vez ao dia.

Fármaco	Comentário
Maleato de ergometrina	Evitar em insuficiência renal.
Maleato de midazolam	Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: Reduzir dose em 50%.
Manitol	Contra-indicar em insuficiência renal.
Mercaptopurina	Monitorar toxicidade da mercaptopurina.
Mesilato de pralidoxima	Ajustar dose em insuficiência renal.
Metildopa	DCE entre 50-10 mL/minuto: a cada 12 horas.
Metilsulfato de neostigmina	Ajustar dose em insuficiência renal.
Metronidazol	Não é necessário ajustar a dose.
Metotrexato de sódio	Depuração de creatinina endógena inferior a 50 mL/minuto: Reduzir dose. Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: Evitar uso.
Nevirapina	Não é necessário ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina endógena igual ou maior do que 20 mL/minuto. Em hemodiálise crônica: 200 mg de nevirapina após cada Sessão do procedimento.
Nicotina	Evitar em insuficiência renal grave.
Nitrofurantoína	Contra-indicar quando há depuração de creatinina inferior a 40 mL/minuto.
Nitroprusseto de sódio	Uso limitado em insuficiência renal, podendo ocorrer acúmulo de tiocianato.
Ofloxacino	DCE entre 50-30 mL/minuto: intervalo entre doses de 24 horas (400 mg, 1 vez ao dia, por via oral). DCE 30-10 mL/min: intervalo entre doses de 48 horas (400 mg, a cada 48 horas, por via oral). Hemodiálise regular: 100 mg como dose de manutenção no dia da diálise, imediatamente após a sessão.
Omeprazol sódico	Ajustes de dose não são necessários.
Palmitato de retinol	Usar com cautela em insuficiência renal crônica.
Palmitato de tiamina	Pacientes com insuficiência renal crônica sob diálise devem ser acompanhados, pois a tiamina é dialisável.
Paracetamol	Não é necessário ajuste de dose em paciente com insuficiência renal crônica. No entanto, tem sido recomendado aumentar O intervalo para cada 4 horas em insuficiência renal leve (DCE de 50 mL/minuto), 6 horas (DCE entre 50 e 10 mL/minuto) e 8 horas (DCE inferior a 10 mL/minuto).
Pirazinamida	DCE inferior a 50 mL/minuto: 12-20 mg/kg/dia ou 40 mg/kg/dia, três vezes por semana ou 60 mg/kg, duas vezes por semana. DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar o uso. Em hemodiálise: 25-30 mg/kg, três vezes por semana, podem ser administrados após o procedimento, para evitar a remoção prematura do fármaco.
Poligelina	Usar com cuidado em insuficiência renal. Monitorar função renal.
Propiltiouracila	Insuficiência renal moderada: reduzir dose em 50%. Insuficiência renal grave: reduzir dose em 25%.
Prova tuberculínica (derivado proteico purificado – ppd RT23)	Insuficiência renal crônica diminui a sensibilidade à tuberculina.

Fármaco	Comentário
Rifampicina	Hemodiálise: Adulto: 50-100% da dose total recomendada sem suplementação após a hemodiálise. Crianças: Não é necessário ajuste de dose durante a hemodiálise. Diálise peritoneal: Adulto: 50-100% da dose usual, além de metade da dose após a diálise peritoneal.
Sinvastatina	Em insuficiência renal grave, a dose inicial é de 5 mg/dia. Dose acima de 10 mg/dia deve ser usada com precaução, pois predispõe a risco de miopatia/rabdomiólise.
Solução de Ringer + Lactato	Evitar em insuficiência renal.
Sulfadiazina	Reajustar esquema em insuficiência renal. Recomenda-se ingestão abundante de líquidos e alcalinização da urina para minorar cristalúria.
Sulfadiazina de prata	Evitar em insuficiência renal grave.
Sulfametoxazol+Trimetoprima	DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar o uso. DCE inferior a 10 mL/minuto: utilizar metade da dose usual entre procedimentos dialíticos. Em hemodiálise: suplementação de 50% da dose padrão após cada diálise.
Sulfassalazina	Nefrotoxicidade, minorada por ingestão elevada de líquidos para evitar cristalúria e formação de cálculo urinário. Ajustar dose em insuficiência renal.
Sulfato de amicacina	Ajustar a dose ou interromper o tratamento em insuficiência renal.
Sulfato de cloroquina	Ajustar dose em insuficiência renal.
Sulfato de estreptomicina	DCE entre 30-10 mL/minuto: 24-72 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: 72-96 horas. Ajustar dose ou aumentar o intervalo de administração. É Necessária suplementação de dose após a hemodiálise.
Sulfato de gentamicina	
Sulfato de hidroxicloroquina	Reduzir dose ou aumentar intervalo entre administrações.
Sulfato de magnésio	Reduzir dose em insuficiência renal.
Sulfato de morfina	Insuficiência moderada a grave: reduzir dose ou evitar.
Sulfato de quinina	Reduzir as doses em insuficiência renal.
Teniposídeo	Ajustar dose em insuficiência renal grave.
Tiabendazol	Pode haver aumento nas concentrações dos metabólitos em insuficiência renal, ocasionando neurotoxicidade.
Tioguanina	Reduzir dose em insuficiência renal moderada a grave
Tiopental sódico	Reduzir dose em insuficiência renal grave.
Tiossulfato de sódio	Avaliar benefício-risco ao paciente.
Vacina de vírus vivos contra sarampo	Diminuição da resposta imune; a monitoração dos níveis de anticorpos após a vacinação pode ser necessária; caso não tenha ocorrido soroconversão, a vacinação deve ser repetida.
Varfarina sódica	Evitar o uso em insuficiência renal grave.
Zidovudina	DCE entre 50-30 mL/minuto: 300 mg, 2 vezes ao dia. DCE entre 30-10 mL/minuto: 300 mg, 1 vez ao dia.
Zidovudina + lamivudina	Não se recomenda a associação em dose fixa em caso de insuficiência renal.

ÍNDICE REMISSIVO

A

B

C